PEDIATRIC
TREATMENT
GUIDELINE

主编　吴升华

儿科治疗指南

PEDIATRIC
TREATMENT
GUIDELINE

江苏科学技术出版社



凤凰出版传媒股份有限公司
PHOENIX PUBLISHING & MEDIA, INC.



ISBN 978-7-5537-0092-2

9 787553 700922 >

定价：46.00 元



PEDIATRIC
TREATMENT
GUIDELINE

儿科治疗指南

主　　编　吴升华

副 主 编　（以姓氏拼音为序）

刘光陵　唐洪丽　于　莹　赵德育

编　　者　（以姓氏拼音为序）

陈筱青　董　玲　龚海红　韩　青
何　旭　何文兵　黄　倩　黄　群
季纯珍　孔　霞　雷其洪　梁　慧
廖培元　刘　彬　刘红霞　茅　松
秦　锐　任献国　史　卓　田　曼
王　全　吴家鸣　姚　劲　张丽娜
张　融　张银美　张永梅　周国平

江苏科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

儿科治疗指南 / 吴升华主编. —南京:江苏科学技术出版社,2012.10

ISBN 978-7-5537-0092-2

Ⅰ.①儿… Ⅱ.①吴… Ⅲ.①小儿疾病—治疗学 Ⅳ.①R720.5

中国版本图书馆CIP数据核字(2012)第218448号

儿科治疗指南

主　　编　吴升华
责任编辑　杜　辛　王　云
责任校对　郝慧华
责任监制　曹叶平

出版发行　凤凰出版传媒集团
　　　　　凤凰出版传媒股份有限公司
　　　　　江苏科学技术出版社
集团地址　南京市湖南路1号A楼,邮编:210009
集团网址　http://www.ppm.cn
出版社地址　南京市湖南路1号A楼,邮编:210009
出版社网址　http://www.pspress.cn
经　　销　凤凰出版传媒股份有限公司
照　　排　南京紫藤制版印务中心
印　　刷　南通印刷总厂有限公司

开　　本　850 mm×1 168 mm　1/32
印　　张　25.75
字　　数　100 000
版　　次　2012年10月第1版
印　　次　2012年10月第1次印刷

标准书号　ISBN 978-7-5537-0092-2
定　　价　46.00元

序

PREFACE

国外的临床医师，都随身携带多本“指南”，在处理临床工作中的诊断、治疗问题时，按照“指南”逐步操作，以减少治疗的随意性、经验性和盲目性，加强诊断、治疗、评估疗效的科学性、准确性和便捷性，同时，也有利于避免医疗纠纷。国家卫生部也正在实施《临床路径管理》的试点工作，目的是规范临床医师对于常见疾病的治疗行为和流程，减少治疗的随意性，以最便捷的路径，合理治疗，提高治疗质量，减少患者的经济负担。目前，国内已出版了许多用于临床医师继续医学教育的医学专著、系列教材、主治医师进修教材等，但缺少针对临床医师规范治疗行为和流程的书籍。江苏科学技术出版社为了配合疾病诊断与治疗的临床路径工作的需要，组织了有关专家编写了这套“治疗指南”丛书。

南京医科大学第一附属医院儿科主任吴升华教授主编的这部《儿科治疗指南》，引用了中华医学会儿科学分会近年来公布的儿科相关疾病的规范化诊疗建议，强调实用性与规范化操作，并对各种疾病的诊疗重点介绍了临床诊断标准、治疗方案，也包括各位专家在治疗方面的临床经验，对规范我国儿科医师的临床诊断与治疗工作十分有益。希望该书的出版，对推动我国儿科事业的发展作出较大的贡献。

中国工程院院士
原北京儿童医院院长
胡亚美



前　言

FOREWORD

2010年，国家卫生部正式启动《临床路径管理》试点工作。过去，中国患者接受的治疗大部分为传统路径，即在不同地区、不同医院、不同的治疗组或者不同医师针对某一疾病可能采用不同的治疗方案。而源自美国等西方发达国家的临床路径，则是根据某种疾病或某种手术方法制定的一种治疗模式，患者无论在哪家医院就医都通过这一模式接受治疗，即达到"同病同治"。基于循证医学基础、仿照工业流水线设计的《临床路径管理》，将保证患者所接受的治疗项目精细化、标准化、程序化，减少治疗过程的随意化；提高医院资源的管理和利用，加强临床治疗的风险控制；缩短住院周期，降低患者的经济负担。目前，国内已出版了许多医学专著、系列教材、各级医师的临床手册、处方手册等，但尚缺少规范临床治疗行为的较为权威的指南级别的丛书。江苏科学技术出版社为了配合《临床路径管理》工作的需要，组织了有关专家编写了这套《临床治疗指南》丛书，意在填补这项空白。作为指南级别的丛书之一，本书与其他临床医学的专著有较大的不同，主要有以下几项特点：

1. 突出权威性、强调规范性：尽可能地直接引用中华医学会儿科学分会、内科学分会近年来公布的疾病诊断治疗指南、循证指南、规范、建议、专家共识等。如果对于某种疾病尚无中华医学会公布的指南等，就直接引用近年来国际医学专科学会、协会、国际会议、各种疾病的国际工作组等权威组织制定的诊断治疗指南。

2. 新颖性：上述中华医学会公布的指南、国际医学权威组织制定的指南均为近5年公布的。另外，在各种疾病的治疗中，也加入了许多近5年应用的新药、新的治疗方法，如单克隆抗体的应用，这在许多教科书中尚未提及。

3. 强调可操作性与严谨性：尽可能对许多相对性、模糊性与经验性的医学概念进行量化，如不使用“静脉注射”这一模糊概念，改为“静脉滴注”或“静脉推注”的明确概念；对某一指标的增多，尽量不用“增多”“显著增多”等模糊概念，而是应用“大于某一数值”。对于药物的使用，不像许多临床书籍那样，仅提及药名，而要写明四个内容，即剂量、用法、疗程、不良反应。

4. 简明扼要：大凡教科书中已经载明的病因、发病机制、病理或病理生理学内容、药物作用机制、为何应用该药等，作为已知内容而不再重复，或一带而过，重点突出临床工作中的实际操作内容。在每个疾病小节的一开始是疾病概述的内容，开头是用一句话，给该疾病下一个全面的定义，其内容简约地概括了病因、发病机制或病理、疾病的性质。

5. 介绍经验：各种疾病的“治疗经验与解析”一栏，是本书的亮点，主要介绍专家的临床经验、心得体会，或解析治疗方面所面临的难题、有争议的观点等，以供临床医师参考。

6. 收录病种较为全面：不仅包括儿科医师日常处理的小儿内科的常见病，也包括一些较为少见的疾病和儿科医师常遇到的小儿外科、耳鼻喉科、皮肤科等常见病等。尤其重要的是，收录了近年来出现的新病种，如巨噬细胞活化综合征、甲型 H_1N_1 流行性感冒、人禽流感、严重急性呼吸综合征(SARS)、肠道病毒71型感染、感觉统合失调等。另外，也收录了许多教科书尚无记载或记载较少、但临床上经常可以遇见的疾病，如儿童偏头痛、肠易激综合征、功能性便秘、β受体功能亢进症、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征、肝母细胞瘤等。

本书的对象为儿科住院医师、儿科主治医生、副主任医师或主任医师、儿科进修医师、实习医师、研究生、儿科专业教师与学生。在本书写作过程中，南京医科大学第一附属医院儿科、南京医科大学附属南京儿童医院、南京军区总医院儿科、东南大学附属中大医院儿科、江苏省妇幼保健院、扬州大学附属扬州第一人民医院儿科、苏州大学附属儿童医院的教授、主任医师、副主任医师参与了编写。希望本书的出版，能为我国儿童疾病的诊疗工作更上一层楼尽一份力。

吴升华
2012年10月

目录

CONTENTS

第一章

营养障碍性疾病

第一节　蛋白质-能量营养不良

蛋白质-能量营养不良(protein-energy malnutrition)简称营养不良，是指由于各种原因引起蛋白质和(或)热能摄入不足或消耗增多引起的慢性营养缺乏病。本病多见于婴幼儿。根据发病年龄，可分为胎儿期营养不良、新生儿营养不良、婴幼儿营养不良、3岁以上小儿营养不良。根据临床表现可分为：① 热能营养不良：又称为营养不良性消瘦或消瘦型营养不良，以热能缺乏为主要原因；② 蛋白质营养不良：又称为营养不良性水肿或水肿型营养不良，以蛋白质缺乏为主要原因；③ 混合型营养不良：又称为消瘦-水肿型营养不良，热能与蛋白质均缺乏。我国以热能营养不良多见，混合型营养不良次之，蛋白质营养不良罕见。目前我国儿童的重度营养不良已较少见，但轻、中度营养不良仍有一定的发生率。

【诊断标准】

(一) 诊断依据

1. 病史　多有长期喂养不当或长期偏食、营养摄入不足病史。可有消化系统疾病(如腹泻、肠吸收不良综合征等)、先天畸形(如唇裂、腭裂)、急、慢性传染病、反复呼吸道感染或慢性消耗性疾病(如肝炎、结核病、肠寄生虫病)、先天不足(如早产、多胎)等病史。

2. 临床标准　① 消瘦型或混合型患儿体重下降，低于同年龄、同性别人群正常值的15%(表1-1)。皮下脂肪减少，腹壁皮褶厚度<0.8 cm。② 水肿型患儿外观虚胖，水肿为凹陷性。体重下降不明显。③ 病久者身高亦低于正常(表1-1)。

具备上述第1项，同时具备第2项中一项，可诊断为本病。

表1-1　正常男女儿童体重与身长调查数值(均数±1个标准差)

年龄	男儿童		女儿童	
	体重(kg)	身长(cm)	体重(kg)	身长(cm)
初生	3.30±0.38	50.4±1.7	3.20±0.36	49.8±1.6
1个月～	5.10±0.63	56.9±2.3	4.81±0.57	56.1±2.2
2个月～	6.16±0.72	60.4±2.3	5.74±0.65	59.2±2.3

续 表

年龄	男儿童		女儿童	
	体重(kg)	身长(cm)	体重(kg)	身长(cm)
3 个月～	6.98±0.79	63.0±2.3	6.42±0.70	61.6±2.2
4 个月～	7.56±0.81	65.1±2.3	7.01±0.75	63.8±2.2
5 个月～	8.02±0.88	67.0±2.3	7.53±0.77	65.5±2.3
6 个月～	8.62±0.94	69.2±2.4	8.00±0.90	67.6±2.4
7 个月～	8.82±0.95	70.1±2.4	8.21±0.92	68.4±2.4
8 个月～	9.19±1.00	72.0±2.5	8.65±0.97	70.6±2.5
9 个月～	9.29±1.03	72.7±2.5	8.75±1.00	71.3±2.5
10 个月～	9.65±1.04	74.6±2.6	9.09±1.01	73.3±2.6
11 个月～	9.78±1.04	75.3±2.6	9.21±1.02	74.0±2.6
12 个月～	10.16±1.04	77.3±2.7	9.51±1.03	75.9±2.6
13 个月～	10.19±1.05	77.7±2.7	9.52±1.04	76.0±2.6
14 个月～	10.41±1.05	78.4±2.7	9.81±1.05	77.3±2.7
15 个月～	10.70±1.11	79.4±2.7	10.09±1.05	78.9±2.7
16 个月～	10.77±1.11	80.3±2.8	10.14±1.07	79.2±2.7
17 个月～	10.88±1.14	81.1±2.8	10.24±1.09	79.7±2.8
18 个月～	11.25±1.15	82.7±2.9	10.65±1.11	81.6±2.9
19 个月～	11.27±1.16	82.9±2.9	10.72±1.11	81.7±2.9
20 个月～	11.42±1.17	83.8±3.0	10.95±1.12	82.9±2.9
21 个月～	11.67±1.25	84.7±3.1	11.25±1.12	84.5±3.0
22 个月～	11.83±1.26	85.6±3.1	11.27±1.12	84.6±3.0
23 个月～	11.99±1.27	86.5±3.2	11.37±1.12	85.2±3.0
24 个月～	12.34±1.28	87.2±3.2	11.75±1.13	86.5±3.1
25 个月～	12.45±1.29	88.6±3.2	11.93±1.15	86.9±3.2
26 个月～	12.54±1.29	89.0±3.3	12.03±1.18	87.9±3.2
27 个月～	12.65±1.30	89.4±3.3	12.11±1.18	88.4±3.3
28 个月～	12.83±1.31	90.3±3.3	12.26±1.22	88.9±3.3
29 个月～	12.89±1.32	90.8±3.3	12.38±1.25	89.6±3.3
30 个月～	13.35±1.33	91.6±3.3	12.60±1.28	90.4±3.4
31 个月～	13.41±1.33	92.4±3.3	12.64±1.29	90.8±3.4
32 个月～	13.56±1.34	92.9±3.4	12.89±1.29	91.7±3.4
33 个月～	13.65±1.34	93.3±3.4	13.12±1.30	92.5±3.4

续　表

年龄	男儿童		女儿童	
	体重(kg)	身长(cm)	体重(kg)	身长(cm)
34 个月～	13.86±1.36	94.6±3.4	13.27±1.30	93.0±3.4
35 个月～	13.93±1.39	95.3±3.4	13.32±1.31	93.4±3.4
36 个月～	14.42±1.51	96.8±3.7	13.55±1.34	94.5±3.4
3.5 岁～	15.37±1.55	100.2±3.8	14.97±1.52	99.2±3.8
4.0 岁～	16.23±1.77	103.7±4.1	15.81±1.68	102.8±3.9
4.5 岁～	17.24±1.94	107.1±4.1	16.80±1.88	106.2±4.2
5.0 岁～	18.34±2.13	110.5±4.2	17.84±1.97	109.8±4.3
5.5 岁～	19.38±2.25	113.7±4.5	18.8±2.22	112.9±4.5
6.0 岁～	20.97±2.60	117.9±4.7	20.36±2.55	117.1±4.5
7.0 岁～	23.35±4.05	123.9±5.7	22.32±3.62	122.7±5.5
8.0 岁～	25.73±4.76	128.6±5.9	24.58±4.23	127.8±5.8
9.0 岁～	28.66±5.72	133.8±6.1	27.45±5.06	133.5±6.4
10 岁～	31.88±6.73	138.8±6.6	31.11±6.21	139.5±7.1
11 岁～	35.69±7.77	144.5±7.2	35.76±7.32	146.2±7.3
12 岁～	39.74±8.73	150.4±8.2	40.18±7.76	151.7±6.6
13 岁～	45.96±9.45	158.7±8.3	44.45±7.76	155.7±6.0
14 岁～	50.83±9.80	164.3±7.4	46.73±7.11	157.2±5.6
15 岁～	54.11±8.89	167.6±6.3	48.70±7.05	158.3±5.5
16 岁～	56.80±8.73	169.5±6.1	49.97±6.78	158.6±5.5
17 岁～	58.25±8.46	170.3±6.0	50.37±6.59	158.7±5.5
18～19 岁	58.70±8.04	170.3±6.0	50.56±6.34	158.9±5.4

（二）分度诊断　消瘦型或混合型患儿的临床表现分为 3 度。分度标准见表 1-2、表 1-3。

表 1-2　营养不良分度诊断标准

	Ⅰ度(轻度)	Ⅱ度(中度)	Ⅲ度(重度)
体重比正常值减少	15%～25%	25%～40%	>40%
腹壁皮褶厚度	0.8～0.4 cm	<0.4 cm	消失
消瘦	不明显	明显	皮包骨样
皮肤	正常	干燥、松弛	苍白、干皱、无弹性
肌张力	基本正常	减低、肌肉松弛	低下、肌肉萎缩
身高(表 1-1)	正常	低于正常 1 个标准差	低于正常 2 个标准差
精神状态	基本正常	不稳定、易疲乏、烦躁	委靡、反应差、抑制与烦躁交替

表 1－3 营养不良分度诊断标准(中位数百分比)

分 度	年龄别体重	年龄别身高	身高别体重
正常	90～110	>95	>90
轻度营养不良	75～89	90～94	80～90
中度营养不良	60～74	85～89	70～79
重度营养不良	<60	<85	<70

（三）分类诊断

1. 体重低下　年龄别体重,即其体重低于同年龄、同性别人群正常值的均数减 2 个标准差,但高于或等于均数减 3 个标准差为中度,低于均数减 3 个标准差为重度(见表 1－1)。此指标反映慢性和(或)急性营养不良,但单凭此项指标不能区别急性还是慢性营养不良。

2. 生长迟缓　年龄别身高,即其身高低于同年龄,同性别人群正常值的均数减 2 个标准差,但高于或等于均数减 3 个标准差为中度,低于均数减 3 个标准差为重度(见表 1－1)。此指标主要反映过去或长期慢性营养不良。

3. 消瘦　身高别体重,即其体重低于同身高、同性别人群正常值的均数减 2 个标准差,但高于或等于均数减 3 个标准差为中度;低于均数减 3 个标准差为重度(表 1－4)。此标准主要反映近期、急性营养不良。

表 1－4 同身高的正常男女儿童体重(均数±1 个标准差)

身高(cm)	男儿童(kg)	女儿童(kg)	身高(cm)	男儿童(kg)	女儿童(kg)
47	2.86±0.23	2.88±0.27	64	7.33±0.61	7.15±0.65
48	2.98±0.25	2.97±0.27	65	7.56±0.67	7.38±0.68
49	3.09±0.26	3.12±0.33	66	7.83±0.69	7.63±0.70
50	3.29±0.29	3.28±0.37	67	8.08±0.75	7.89±0.72
51	3.49±0.37	3.50±0.43	68	8.32±0.72	8.08±0.72
52	3.67±0.44	3.77±0.48	69	8.52±0.75	8.25±0.73
53	4.09±0.48	4.24±0.41	70	8.79±0.74	8.51±0.76
54	4.52±0.49	4.45±0.45	71	9.01±0.73	8.67±0.79
55	4.78±0.46	4.68±0.45	72	9.19±0.80	8.92±0.80
56	5.05±0.45	5.00±0.47	73	9.40±0.78	9.09±0.81
57	5.30±0.49	5.22±0.53	74	9.61±0.78	9.30±0.81
58	5.58±0.55	5.54±0.51	75	9.79±0.82	9.42±0.80
59	5.86±0.54	5.78±0.57	76	9.94±0.81	9.62±0.79
60	6.20±0.59	6.08±0.58	77	10.11±0.83	9.79±0.82
61	6.50±0.65	6.37±0.60	78	10.37±0.83	9.97±0.82
62	6.78±0.61	6.65±0.62	79	10.47±0.84	10.13±0.80
63	7.08±0.64	6.92±0.62	80	10.72±0.84	10.38±0.85

续　表

身高(cm)	男儿童(kg)	女儿童(kg)	身高(cm)	男儿童(kg)	女儿童(kg)
81	10.92±0.83	10.61±0.78	102	15.82±1.18	15.76±1.14
82	11.20±0.87	10.83±0.82	103	16.15±1.32	15.98±1.22
83	11.32±0.84	11.06±0.87	104	16.36±1.24	16.21±1.24
84	11.53±0.91	11.28±0.87	105	16.69±1.25	16.51±1.29
85	11.80±0.87	11.44±0.86	106	17.05±1.36	16.75±1.26
86	12.01±0.88	11.70±0.81	107	17.11±1.21	17.22±1.29
87	12.23±0.84	11.80±0.84	108	17.59±1.35	17.27±1.39
88	12.37±0.89	12.09±0.91	109	18.07±1.38	17.71±1.39
89	12.63±0.84	12.35±0.91	110	18.23±1.39	18.01±1.41
90	12.86±0.95	12.60±0.88	111	18.65±1.38	18.30±1.43
91	13.08±0.90	12.79±0.89	112	18.80±1.49	18.64±1.62
92	13.32±0.94	13.11±0.97	113	19.31±1.63	18.93±1.50
93	13.63±0.96	13.37±1.02	114	19.63±1.66	19.24±1.71
94	13.77±0.94	13.67±0.99	115	19.98±1.66	19.63±1.59
95	14.02±0.97	13.83±0.95	116	20.43±1.80	20.09±1.72
96	14.27±1.05	14.11±1.02	117	20.77±1.77	20.44±1.77
97	14.58±1.00	14.30±1.03	118	21.18±1.82	20.91±1.96
98	14.82±1.11	14.58±1.01	119	21.57±1.75	21.30±2.07
99	15.10±1.09	14.84±1.10	120	22.05±1.95	21.76±2.15
100	15.42±1.11	15.18±1.13	121	22.34±1.83	21.86±2.27
101	15.55±1.20	15.50±1.13	122	22.87±2.22	22.51±2.06

【治疗方案】

（一）一般治疗

1. 加强护理　由于免疫功能低下，患儿易并发各种感染，要注意保护性隔离，避免感染。重度营养不良患儿应减少活动，必要时卧床，有利于疾病恢复。长期卧床者应勤翻身，避免褥疮。

2. 病因治疗　积极治疗导致营养不良的急慢性传染病、各种消耗性疾病及消化道疾病等，去除引起营养不良的病因。调整饮食习惯。要注意纠正偏食、挑食、吃零食过多、不吃早餐等不良习惯。对患有唇裂、腭裂、幽门狭窄等先天性消化道畸形者，应及时手术治疗。群体性的营养不良案例，要及时查找食品安全的相关原因。

（二）紧急情况处理　纠正脱水、酸中毒、电解质紊乱、休克、肾衰竭、自发性低血糖、维生素A缺乏所引起的眼部损害、严重贫血、继发性感染等，参见“小儿腹泻”、“感染性休克”、“急性肾衰竭与急性肾损伤”、“低血糖症”、“维生素A缺乏

症"、"缺铁性贫血"等章节。贫血严重者可输红细胞悬液。严重低蛋白血症者可静脉滴注白蛋白。对轻、中度脱水可先用口服补液盐治疗。重度脱水采用静脉补液，补液量按体重计算后减少 1/3，补液速度宜慢，以免引起心力衰竭；脱水多为低渗性，用 2/3 张力的液体。重度营养不良常伴低钾血症，静脉补钾持续 4～6 日以上，以补足细胞内钾。出现酸中毒时给予 5%碳酸氢钠纠正，有低钙表现时及时补钙，参见"小儿腹泻"一节。

（三）营养治疗

1. 治疗原则　应每日进行膳食营养素的计算与安排，并根据患儿的具体情况适时调整。食物给予由少到多，由稀到稠，由一种到多种。进食由少量多次→中量多次→多量少次；进食内容由流质→糊状→软食→半固体→固体。营养不良患儿的消化道因长期摄入过少，已适应低营养素的摄入，过快增加摄食量易出现消化不良、腹泻；过早给予高蛋白食物可引起腹胀、肝大。饮食调整的量和内容应根据实际的消化能力和病情逐步完成，不能操之过急。对于年长患儿应注意三餐能量分配，早餐约 30%，午餐 35%并保证供给足够的蛋白质，晚餐 35%。

2. 热量与蛋白质计算

(1) 轻度营养不良：热量从每日 502 kJ(120 kcal)/kg、蛋白质从每日 1.5～2.0 g/kg开始，较快增至每日热量 585 kJ(140 kcal)/kg、蛋白质 3.0～4.5 g/kg。体重接近正常后，再恢复至按其年龄的正常生理需要量。

(2) 中度或重度营养不良：热量从每日 251 kJ(60 kcal)/kg、蛋白质从每日 1.5～2.0 g/kg、脂肪从每日 1 g/kg 开始，逐渐增至热量 502～711 kJ(120～170 kcal)/kg、蛋白质 3.0～4.5 g/kg、脂肪 3.5 g/kg，体重接近正常后，再恢复到按其年龄的正常生理需要量。

3. 食物选择　补充能量和优质蛋白。对婴儿继续采用母乳喂养，按需哺乳。哺乳的母亲应注意均衡膳食、合理营养，摄入食品的量应比正常妇女增加 10%左右，注意多喝液体。对人工喂养及断奶后的患儿，在脱水纠正后，少量多次给予稀释奶，以后几日逐步增加奶的浓度和量，减少喂养次数。在治疗第 6～8 日可按每日 150 ml/kg 分 6 次喂给。对≥6 个月患儿，不论是母乳喂养还是人工喂养，都应根据患儿的消化功能情况，逐渐添加辅助食品。不管以前是否添加过辅助食品，都应当按照添加辅助食品的原则，逐步添加。可选用米汤、稀粥，逐步过渡到粥、奶糕、半脱脂奶或豆浆，再逐步给予全奶、蛋类、肝泥、肉末、鱼粉、鱼泥及少量植物油等。注意补充含维生素的食物，如西红柿泥、苹果泥、香蕉泥、菜泥、胡萝卜泥等。乳糖不耐受可选用去乳糖奶粉。牛奶过敏的小儿，根据严重程度可选用氨基酸配方奶粉或水解蛋白配方奶粉，选择米粉、豆浆、鱼粉、花生粉、玉米粉。

（四）药物治疗

1. 助消化药　胃蛋白酶合剂，≤2 岁儿童每次 2.5～5 ml，>2 岁每次 5～10 ml，每日 3 次饭前或进食时口服。胃蛋白酶片，每次 0.1～0.2 g，每日 3 次，饭

前口服。多酶片用于>5岁儿童，每日3次，每次1片。胰酶片用于>5岁儿童，每次0.3 g，每日3次饭前口服。也可服用健胃消食片、健脾糖浆、乳酶生、益生菌制剂等。

2. 维生素　早期一次口服维生素A 1 500 μg(5 000 IU)。每日口服维生素B、维生素C、维生素E、维生素D或多种维生素合剂。

3. 矿物质　每日口服元素铁1～3 mg、元素锌0.5～1 mg/kg，可口服1%硫酸锌糖浆，从每日0.5 ml/kg开始逐渐增至每日2 ml/kg。每日口服元素钙200～500 mg。

4. 苯丙酸诺龙　肌内注射苯丙酸诺龙以促进蛋白质合成，每次0.5～1.0 mg/kg，每周1～2次，连续2～3周。

5. 胰岛素　对进食极少或拒绝进食者，可应用普通胰岛素2～3 U/次，肌内注射，每日1次，在肌内注射前先服葡萄糖20～30 g或静脉注射25%葡萄糖溶液40～60 ml，以防发生低血糖，每1～2周为1个疗程。

6. 静脉营养　对不能耐受肠道喂养，或有唇裂、腭裂或病情严重者，可静脉滴注复方氨基酸溶液、葡萄糖、脂肪乳剂、水溶性维生素(水乐维他)、脂溶性维生素(维他利匹特)。病情好转后改鼻饲，再逐渐口服流质食物。静脉营养用法参见“新生儿坏死性小肠结肠炎”一节。

(五)其他治疗　针灸、推拿、捏脊等疗法可起一定促进食欲作用。

【疗效观察与随访】

1. 监测体重变化　每周测量体重，记录体重变化，使用生长发育监测图，以便准确及时了解治疗效果。如治疗后体重曲线在逐渐稳定上升，说明治疗有效；如体重曲线走势平坦，则要增加能量的摄入；如体重曲线下降，说明治疗无效，应进一步查找原因。

2. 观察临床表现　观察食欲、皮下脂肪、水肿、精神状况、肌张力、血糖、血白蛋白、血钾、体温、心音等。慢性者尚应观察身高、心理反应与学习能力。治疗过程中观察神经精神症状有无改善，如抑郁、烦躁不安、表情淡漠、反应迟钝等好转情况。食欲增加往往是营养不良好转的主要标志。

3. 预后　治疗1～3个月后，食欲逐渐恢复，体重增加，皮下脂肪增多，精神状况好转。血清白蛋白恢复正常。水肿型患儿病情缓解后，由于水肿的吸收，开始时患儿有体重减轻，以后随着消化道吸收增强，体重增加，经6～8周的治疗体重可达到正常范围。远期预后取决于发病年龄，婴儿期发病者可遗留智力和体格发育迟缓。

4. 治愈标准　体重增加到同年龄、同性别参照人群值的均值，或者是体重增加到按照身高的参照人群体重的第50百分位数。

【治疗经验与解析】

1. 营养不良时，脂肪能量摄入不足，体内消耗脂肪以维持生命活动的需要，当

体内脂肪消耗过多，超过肝脏的代谢能力，可引起肝脏脂肪浸润及变性，故治疗中应保护肝脏，避免使用肝脏毒性较大的药品。

2. 重度营养不良可突然发生自发性低血糖，表现为体温不升，面色灰白，反应极差，无抽搐，常在黎明前静悄悄地死去，因此对此患者应特别注意，应嘱咐家长夜间喂食物，必要时每日夜间 12 点静脉滴注葡萄糖。

3. 中或重度营养不良伴慢性腹泻时，常有低渗性脱水与严重低钾血症，其脱水程度易被估计过高，患儿心功能差，如补液较快较多，因心脏负荷突然增大可导致心力衰竭、肺水肿而死亡。补液应注意“少、高、慢”，“少”是将计算出的补液量减少 1/3，“高”是用 2/3 张力的液体，“慢”是静脉滴注速度＜每小时 5 ml/kg。补钾液体的浓度应达到 0.3%，补钾时间应持续 1 周。

第二节　单纯性肥胖症

儿童单纯性肥胖症（obesity）是与生活方式密切相关，以过度营养、运动不足、行为偏差为特征的全身脂肪组织普遍过度增生、堆积的慢性营养障碍性疾病。本病可发生于任何年龄，好发年龄段为 1 岁内、5～8 岁及 10～13 岁青春发育早期 3 个阶段。由于肥胖病患儿约 1/3 进入成人肥胖症，可延续至成人引起高血压、糖尿病、冠心病、痛风等疾病，治疗十分困难，故应及早预防。

【诊断标准】　主要引自 2000 年中华医学会儿科学分会儿童保健学组《儿童期单纯肥胖症防治常规》。

（一）诊断依据

1. 同身高标准体重　同一身高人群的第 80 百分位为该身高人群的标准体重。超过该标准体重的 20%为肥胖（见表 1－3）。该标准主要评价 10 岁以下儿童的肥胖。

2. 体重指数（BMI）　为体重和身高平方的比值（kg/m^2）。BMI 为同年龄、同性别人群 BMI 的第 85～95 百分位数为超重，BMI＞同年龄、同性别人群 BMI 的第 95 百分位数为肥胖（表 1－5）。

3. 除外某些内分泌、代谢、遗传、中枢神经系统疾病引起的继发性肥胖或因使用药物所诱发的肥胖。

具备上述第 1 或第 2 项，同时具备第 3 项者可诊断单纯肥胖症。

表 1－5　中国学龄儿童 BMI 超重/肥胖筛查标准

年龄（岁）	超重		肥胖	
	男性	女性	男性	女性
2～	≥17.5	≥17.5	≥18.9	≥18.9
3～	≥16.8	≥16.9	≥18.1	≥18.3

续 表

年龄(岁)	超重		肥胖	
	男性	女性	男性	女性
4～	≥16.5	≥16.7	≥17.8	≥18.1
5～	≥16.5	≥16.6	≥17.9	≥18.2
6～	≥16.8	≥16.7	≥18.4	≥18.4
7～	≥17.4	≥17.2	≥19.2	≥18.9
8～	≥18.1	≥18.1	≥20.3	≥19.9
9～	≥18.9	≥19.0	≥21.4	≥21.0
10～	≥19.6	≥20.0	≥22.5	≥22.1
11～	≥20.3	≥21.1	≥23.6	≥23.3
12～	≥21.0	≥21.9	≥24.7	≥24.5
13～	≥21.9	≥22.6	≥25.7	≥25.6
14～	≥22.6	≥23.0	≥26.4	≥26.3
15～	≥23.1	≥23.4	≥26.9	≥26.9
16～	≥23.5	≥23.7	≥27.4	≥27.4
17～	≥23.8	≥23.8	≥27.8	≥27.7
18～	≥24.0	≥24.0	≥28.0	≥28.0

（二）分度诊断标准

1. 超重　体重大于参照人群体重（同身高标准体重）的10%～19%(见表1-3)。

2. 轻度肥胖　体重大于参照人群体重(同身高标准体重)的20%～39%。

3. 中度肥胖　体重大于参照人群体重(同身高标准体重)的40%～49%。

4. 重度肥胖　体重大于参照人群体重(同身高标准体重)的50%。

（三）血脂异常诊断标准　引自2009年中华医学会儿科学分会儿童保健学组《儿童青少年血脂异常防治专家共识》(表1-6)。

表1-6　>2岁儿童青少年血脂异常诊断标准

标准	总胆固醇(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	甘油三酯(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
合适水平	<4.40	<2.85	—	—
临界高值	4.40～5.15	2.85～3.34	—	—
高脂血症	≥5.18	≥3.37	≥1.70	—
低HDL-C血症	—	—	—	≤1.04

【治疗方案】　主要引自2000年中华医学会儿科学分会儿童保健学组《儿童

期单纯肥胖症防治常规》。

（一）饮食调整

1. 内容　计算和控制热量，有选择地进食或避免进食某些食物；对摄食行为、食物烹调方式进行调整。

2. 膳食调整方案

（1）婴儿：按不太严格的方案治疗。对以奶制品为主的肥胖婴儿，在每次奶量不增加的情况下可适当拉长喂养间隔时间。对母乳喂养婴儿减少添加高糖、高脂肪的辅食，饮食量要适度。6～8 个月的婴儿若已有肥胖，应限制奶量，代之以水果泥、蔬菜泥，以全米、全面代替精制米面食品，从而控制摄入过多的能量。人工喂养儿在 3 个月内避免喂固体食物。

（2）轻、中度肥胖儿童（刚发生）：按不太严格的方案治疗。提供低热量饮食，多食含纤维素的或非精细加工食物。低热量大体积的蔬菜类食品，如冬瓜、南瓜、西洋芹、笋、萝卜类等，以及低糖水果柑橘、草莓等，即能满足饱腹感又不致摄入过多的能量。少吃或不吃高热量、高脂肪、体积小的食品，如油炸食品、软饮料、含糖饮料、西式快餐、甜食、奶油制品、动物内脏、巧克力、土豆等，含糖多的水果也不宜过多。儿童少吃饭多吃菜，避免晚餐过饱，不吃夜宵，不吃零食。一日三餐食物比例为，早餐 35%，中餐 45%，晚餐 20%。食物切小块，减慢进食速度，吃饭时间不宜过长，吃饭时可用适当方式分散其对食物的注意力。

（3）中、重度肥胖儿童：适当限制摄食量，摄入的能量应低于身体总消耗的能量。每日摄入热量在≤5 岁儿童为 2 512.08～3 349.44 kJ（600～800 kcal），>5 岁儿童为 3 349.44～5 024.16 kJ（800～1 200 kcal），青春期为 6 280.2～8 374.6 kJ（1 500～2 000 kcal）（1 kcal＝4.186 8 kJ）。每周最好能减少体重 0.5 kg。控制体重显效后，进入维持期热量供应，见表 1－7。具体食谱根据个人经济状况、口味、习俗、习惯来制订。少吃多餐，视情况可以一日六餐制（早餐、午餐、晚餐，上午、下午和晚间小吃）。蛋白质、维生素、矿物质和微量元素应充分供应，以高蛋白质（30%～50%）、低脂肪（20%～25%）、低碳水化合物（40%～45%）为主食。各类食物比例为，谷类 20%，动物类 20%，豆类 20%，蔬菜（含海产植物）40%。

表 1－7　不同年龄儿童在治疗维持期热量供应（kJ/日）

年龄（岁）	男	女	年龄（岁）	男	女
5	5 652.18	5 442.84	10	7 536.24	7 117.56
6	5 861.52	5 735.16	11	7 954.92	7 536.24
7	6 698.88	6 070.86	15	10 048.32	8 792.28
8	6 908.22	6 280.20	18	10 467.00	9 210.96
9	7 326.90	6 698.88			

（二）运动处方

1. 设计原则　安全、有趣味性、价格便宜，易于长期坚持，能有效减少脂肪。

2. 设计要素　可移动体重的运动及柔韧性运动，在运动中移动距离比速度更重要。

3. 运动形式　包括有氧运动、有氧运动与无氧运动交替、技巧运动、力量训练和日常活动的增加，如游泳、快走或慢跑、跳绳、骑自行车、打太极拳、做操、爬楼梯、打球、踢球、做家务、步行上学等。婴儿可参加游泳运动。

4. 处方制订　测试个人有氧能力。将峰强度控制在以代谢当量为单位的90%，平均强度为其60%～70%。寻得安全的界值点。将减脂的任务均匀分配到3个月之内。

5. 处方内容　① 运动量由小到大逐渐增加，并持之以恒。运动强度以平均强度为主，一般为最大氧消耗的50%，为最大心率的60%～65%，或心率达到正常安静时心率的130%～150%。② 运动频率为每周3～5日。③ 运动时间为每日1～2小时。④ 运动期限以3个月为1个阶段或疗程，1年为1个周期。

6. 训练方案　准备活动(热身运动)→训练活动→小休息→训练活动→小休息→恢复运动(冷身运动)。身体不适或受伤时应立即停止运动。应学会自我保护技术。

（三）行为矫正方案

1. 行为分析　与患儿访谈，与家长、教师座谈和观察分析基线行为，找出主要危险因素。

2. 制订行为矫正方案　根据患儿行为模式中的主要危险因素确定行为矫正的靶行为，设立中介行为。制订行为矫正的速度、奖励、惩罚、正诱导、负诱导等具体内容。

3. 患儿记录行为日记　内容包括饮食行为和生活行为，对刺激与刺激控制的第一反应，对行为矫正过程的体验、困难、体会和经验。

4. 座谈会　参加者包括患儿父母、(外)祖父母、教师等有关人员。以深入了解患儿的生活、学习环境、个人特点。让儿童和家长认识到肥胖对健康的近期和远期影响，配合治疗。协助创造有助于患儿持续坚持体重控制训练的环境。

5. 心理治疗　过度肥胖儿童多伴有心理障碍，如自卑感、不愿意与人交往，有的还有学校恐惧症和社交恐惧症。应定期做心理治疗，鼓励其坚持控制食量及坚持运动锻炼，增强控制体重的信心。鼓励参加集体活动，改变其孤僻、自卑的心理，以建立健康的生活方式，学会自我管理。

6. 治疗禁忌　① 禁止采用禁食、饥饿或半饥饿疗法。② 禁止短期(3个月内)快速“减肥”或“减重”。③ 禁止使用“减肥药物”、“减肥食品”。④ 禁止使用手术治疗如“抽脂疗法”或所谓的“物理振动疗法”。

（四）高脂血症治疗　引自2009年中华医学会儿科学分会儿童保健学组

《儿童青少年血脂异常防治专家共识》。

1. 饮食干预　① 第1套膳食方案：饱和脂肪酸平均摄入少于总热量的10%，每日胆固醇摄入<300 mg。定期检查血脂以判断疗效。>3个月疗效不佳者改用第2套膳食方案。② 第2套膳食方案：饱和脂肪酸平均摄入少于总热量的7%，每日胆固醇摄入<200 mg。同时确保足够的能量、维生素和矿物质供给。饮食干预的理想目标是总胆固醇<4.40 mmol/L，极低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)<2.85 mmol/L。不主张对<2岁婴幼儿进行饮食干预。

2. 药物治疗

(1) 适应证：>10岁儿童，饮食治疗6个月至1年无效，LDL-C≥4.92 mmol/L，或LDL-C≥4.914 mmol/L，并伴有：① 确切的早发冠心病家族史(一级男性亲属发病时<55岁，一级女性亲属发病时<65岁)；② 同时存在≥2个心血管疾病危险因素(有冠心病或血脂异常家族史；高脂肪和胆固醇饮食；高血压、肥胖/超重、糖尿病、代谢综合征、川崎病、终末期肾病、癌症化疗；应用影响血脂的药物；吸烟与被动吸烟)，且控制失败。

(2) 他汀类药物：辛伐他汀或氟伐他汀，每日0.2～0.4 mg/kg，晚间1次口服。疗程6个月以上。严重肾功能不全者慎用或不用。不良反应有肌病，如肌肉痛性痉挛、软弱、无力等，另外可有胃肠道反应、胃肠胀气、头痛、皮疹、过敏反应、转氨酶升高等。血脂康，每日2粒，分2次口服。不良反应有胃肠道反应、肝功能损害、乏力、头痛、肌肉痛、皮疹等。用药前后定期查磷酸肌酸激酶、肝功能。从低剂量开始，逐渐加量。治疗目标为LDL-C<3.37 mmol/L，理想状态为LDL-C<2.85 mmol/L。

(3) 胆汁酸螯合剂：考来烯胺(消胆胺)，每次50～80 mg/kg，每日3次餐前服用。不良反应为胃肠道反应、头痛、眩晕、皮疹、视力模糊、轻度肝功能异常，长期服用可减少脂溶性维生素和钙的吸收，应注意补充。从低剂量开始，逐步调整。

(4) 其他：不推荐烟酸、贝特类、对氨基水杨酸、甲状腺素、氯贝丁酯(安妥明)用于儿童降脂治疗。不主张使用苯丙胺类或芬氟拉明、西布曲明等食欲抑制剂。对糖耐量异常或血胰岛素升高者可试服二甲双胍，以改善糖代谢。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中定期称量体重，测量皮下脂肪、血糖、体温和血压。检查脂质代谢指标如血浆甘油三酯、总胆固醇、极低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)。可进行内分泌功能的检测，糖耐量、胰岛素等检查。

2. 预后与随访　最初数周疗效显著，但随着疗程的延长，体重减轻幅度减小，体重的进一步减轻难度增加。初次正规治疗有近50%的肥胖儿体重明显下降，但复发率很高，可达70%～80%。因此要家长与患儿同时配合医务人员，持之以恒，长期监测与治疗。体重控制的近期目标为：① 促进生长发育，特别是线性发育，增重速率在正常生理范围内；② 提高有氧能力，增强体质健康；③ 体育成绩合格；

④ 懂得正确的营养知识,会正确选择食物,知道哪些食物和生活方式不利于控制体重。远期目标为培养具有科学性、正确、合理的生活方式,身心发育健康,无心血管疾病的危险因素。

【治疗经验与解析】

1. 肥胖小儿正处于生长发育阶段,长期的饮食治疗既要达到减低体重又要满足患儿生长发育需要、维持正常的生长速率的目的。在长期低脂饮食时,机体消耗自身的脂肪储备,同时也会使蛋白质分解增加,故保证优质蛋白质的供给尤为重要。食物中的豆类可以满足该要求,应当鼓励患儿多食用。有的患儿挑食,不吃蔬菜,但能吃水果。蔬菜和水果的纤维素均多,但水果中的碳水化合物偏高,不能够代替蔬菜。

2. 运动是减轻体重的最主要措施。肥胖小儿常因动作笨拙和容易累而不愿活动,要增加活动的趣味性,鼓励患儿运动。尽量减少静坐的时间如玩电脑游戏、上网等。年幼患儿最好安排在游戏中活动,年长患儿最好能参加集体活动,家长的积极参与有利于患儿持之以恒。运动量要从小到大,逐渐增加,活动量以运动后轻松愉快、不感到疲劳为原则,如运动后疲惫不堪、心慌气促以及食欲大增均提示活动过度。要避免突然停止运动。

3. 肥胖儿对外界体温的变化反应较不敏感,用于产热的能量消耗较正常儿少,往往有低体温倾向。观察体温变化可以了解机体产热的能量消耗情况,不失是一种简单易行的疗效观察方法。

4. 部分低收入和低文化水平家长,还存在胖就是健康的观念。要宣传正确的育儿方法,不要将食物或外出就餐作为奖励或惩罚儿童行为的手段,并要引导父母配合治疗,否则达不到理想的治疗效果。

第三节　维生素A缺乏症

维生素A缺乏症(vitamin A deficiency)是由于摄入不足或吸收不良等原因导致维生素A缺乏所引起的营养障碍性疾病。本病多见于婴幼儿。我国严重的维生素A缺乏症已少见,但亚临床型维生素A缺乏症仍非常普遍,虽无症状,但可致免疫功能损害,对感染性疾病的易感性上升,显著增加儿童的患病率和死亡率。

【诊断标准】　引自2010年中华医学会儿科学分会儿童保健学组《儿童微量营养素缺乏防治建议》。

1. 高危因素　① 维生素A长期摄入不足;② ≤2岁婴幼儿生长发育快速;③ 母乳喂养婴儿的哺乳母亲维生素A缺乏;④ 母亲妊娠期维生素A摄入不足,早产/低出生体重,双胎/多胎等;⑤ 患感染性疾病;⑥ 患腹泻、肝脏疾病。

2. 临床表现　① 维生素A缺乏症:早期有暗适应能力下降,严重时有皮肤干燥、眼部病变如干眼症、角膜软化和夜盲症;② 亚临床型维生素A缺乏症无特异性临床表现。

3. 实验室检查　在≤5岁儿童中，① 血清视黄醇<0.35 μmol/L可确诊为维生素A缺乏症；② 血清视黄醇0.35～0.7 μmol/L为维生素A缺乏高风险（亚临床型维生素A缺乏症）；③ 血清视黄醇0.7～1.05 μmol/L者，仍有亚临床型维生素A缺乏症风险，对具有高危因素的儿童进行相对量反应试验（RDR），如RDR>20%可诊断为亚临床型维生素A缺乏症。RDR测定方法：先测定空腹血浆维生素A（A_0），随早餐服维生素A 450 μg，5小时后在午餐前再测定血浆维生素A（A_5）。RDR=（A_5-A_0）/A_5×100%；④ 血浆视黄醇结合蛋白<23.1 mg/L提示维生素A缺乏症可能。

具有高危因素之一项和临床表现中第①项，同时具有实验室检查第①或第④项者，可诊断为维生素A缺乏症。具有高危因素之一项和临床表现中第②项，同时具有实验室检查第②或第③项者，可诊断为亚临床型维生素A缺乏症。

【治疗方案】　主要引自2010年中华医学会儿科学分会儿童保健学组《儿童微量元素缺乏防治建议》。

（一）一般治疗

1. 调整饮食　提供富含维生素A的动物性食物如肝、禽蛋黄、瘦肉，或含胡萝卜素较多的胡萝卜、绿叶蔬菜和橙色或黄色的水果和蔬菜等。婴儿可以采用维生素A强化的婴儿配方奶粉和辅食等。

2. 去除病因　治疗引起维生素A缺乏的疾病：如导致吸收不良的消化系统疾病，如腹泻、肝脏疾病；引起维生素A消耗过多的感染性疾病，如麻疹、猩红热、肺炎和结核病等。

（二）维生素A

1. 亚临床型维生素A缺乏症　一次性口服维生素A 1 500 μg（5 000 U，1 μg=3.3 U）。

2. 维生素A缺乏症

（1）消化吸收功能良好者：每日口服维生素A制剂7 500～15 000 μg（2.5万～5万U），2日后减量为每日口服1 500 μg（5 000 U），至血清视黄醇>1.05 μmol/L。

（2）慢性腹泻或肠道吸收障碍者：可先每日1次深部肌注维生素AD注射（每支0.5 ml含维生素A 2.5万U和维生素D 2 500 U）0.5～1 ml，3～5日后改为口服治疗，每日口服1 500 μg（5 000 U），至血清视黄醇>1.05 μmol/L。

（三）眼部用药

1. 抗生素　对维生素A缺乏症患者需进行眼的局部治疗，预防结膜和角膜继发感染，可采用抗生素眼药水，如0.3%妥布霉素滴眼液（托百士）、0.25%氯霉素滴眼液或0.5%红霉素或金霉素眼膏，每日3～4次。

2. 其他　有眼部症状者，可采用抗生素眼药水与消毒鱼肝油交替滴眼，约1小时1次，每日不少于20次。有角膜软化、角膜溃疡者加滴1%阿托品滴眼液扩

瞳，防止虹膜脱出及粘连。治疗时动作要轻柔，勿压迫眼球，以免角膜穿孔。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗后观察眼部与皮肤表现的改善情况。可复查血清视黄醇和血浆视黄醇结合蛋白。

2. 预后与随访　给予维生素 A 口服或肌内注射后夜盲症在 2～3 日内消失，眼干燥症与角膜病变在 3～5 日内好转，1～2 个月后皮肤角化改善，生长发育良好。如果症状好转不明显，应当查找其他原因，如患儿有肝脏功能障碍，则直接影响维生素 A 在体内的代谢。

【治疗经验与解析】

1. 维生素 A 缺乏重在预防，母乳喂养是预防维生素 A 缺乏的有效方法，当母乳不足或不能母乳喂养时，应给予强化维生素 A 的配方奶。在维生素 A 缺乏的高发地区，推荐预防补充维生素 A，每日 1 500 U，或每 6 个月一次性口服 10 万～20 万 U 维生素 A。

2. 如患儿有挑食、偏食的不良饮食习惯，加上近期有患病史，就很容易发生维生素 A 缺乏症，提供含维生素 A 丰富的食物显得很重要。维生素 A 在动物性食物如乳类、蛋类和动物内脏中含量丰富，植物性食物中的维生素 A 的吸收利用率相较低，所以不可以完全依靠植物性食物来补充。因此，在患病期间不能忌嘴。

3. 由于维生素 A 不足可导致免疫力及黏膜功能低下，因此在临床上如果反复的呼吸道感染、反复的消化道感染久治不愈，要考虑有无维生素 A 缺乏的可能。并在给予其他药物治疗的同时，给予一定量的维生素 A 辅助治疗。维生素 A 缺乏能使泌尿器官的上皮发生角化脱屑，并形成一个中心病灶，钙化物以此为中心不断沉淀而形成尿道结石。故对于不明原因的尿道结石患儿，可以补充维生素 A。

4. 在治疗时同时服用维生素 E、维生素 D 可提高维生素 A 疗效。微量元素锌可使肝脏中的维生素 A 释放出来，补充维生素 A 时给予微量元素锌能充分发挥维生素 A 的功效。

第四节　维生素 A 中毒

维生素 A 中毒（vitamin A toxicity）又称维生素 A 过多症（hypervitaminosis A），是指单次极大剂量或长期摄入高剂量的维生素 A 导致维生素 A 过量和蓄积，从而引起皮肤、骨骼、脑、肝等多脏器病变的全身中毒性疾病。本病分为急性和慢性两种。

【诊断标准】

1. 急性型　① 婴幼儿一次食入或注射≥10 万 μg（30 万 U）的维生素 A；② 多在 1 日内发生颅内压升高的表现，如恶心、呕吐、烦躁或嗜睡、头痛、前囟门隆

起、视盘水肿等；掌、跖皮肤可红肿、脱皮。

2. 慢性型　① 婴幼儿一般每日摄入维生素 A 15 000～30 000 μg（5 万～10 万 U）超过 6 个月，部分易感者每日摄入维生素 A＞450 μg/kg（1 500 U/kg）或＞7 500 μg（2.5 万 U）超过 1 个月；② 食欲下降，体重减轻，皮肤干燥、瘙痒、脱屑，毛发干枯、脱发，骨骼和肌肉疼痛，伴局部肿胀、压痛；也可出现颅内压升高的表现、肝脾大等；③ X 线检查长骨皮质增生，骨膜增厚。血液维生素 A 酯、维生素 A（视黄醇）升高。

【治疗方案】

（一）一般治疗　维生素 A 过多症一旦确诊，应立即停止服用维生素 A 制剂和强化维生素 A 的食物、动物肝脏。

（二）药物治疗　一般不需药物治疗。如发生高颅内压引起的反复呕吐以及因此发生的水和电解质紊乱，应给予静脉补充液体，保持水和电解质平衡。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗后观察颅内压升高表现、皮肤症状、骨骼表现等改善情况。可复查血液维生素 A 酯、维生素 A 水平。

2. 预后与随访　维生素 A 中毒的症状一般在停用维生素 A 后 1～2 周内消失，血清维生素 A 浓度升高可维持数月。慢性型维生素 A 中毒的骨髓改变恢复较缓慢，需数月至数年。本病预后良好，个别病程长、病情严重者可留下身材矮小后遗症。

【治疗经验与解析】　慢性型维生素 A 中毒多因不遵医嘱长期摄入过量维生素 A 制剂引起。这种情况多发生于口服鱼肝油制剂治疗维生素 D 缺乏性佝偻病时，因为一般鱼肝油制剂既含有维生素 D 又含维生素 A，当口服较大剂量的维生素 D 时极易造成维生素 A 中毒。慢性型维生素 A 中毒的早期容易误诊，如没有条件进行血清维生素 A 水平检查时，要结合过量摄入维生素 A 的病史和临床表现做出拟诊，立即停用维生素 A、维生素 A 强化食品和动物肝脏，如症状好转则可证实诊断。

第五节　维生素 B_1 缺乏症

维生素 B_1 缺乏症（vitamin B_1 deficiency）又称为脚气病（beriberi），是由于维生素 B_1 的摄入不足或吸收利用障碍等原因而导致机体缺乏维生素 B_1 的营养障碍性疾病。本病多见于母乳喂养的婴幼儿。先天性脚气病则见于新生儿。在我国本病多见于南方农村中以米为主食的地区，乳母多食精白米面，当地有煮饭去米汤、淘米时过度搓洗或食物中加碱烧煮的习俗，或乳母多有忌口或蔬菜长时间煮沸后食用的习惯。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 乏力、夜啼、精神委靡、呕吐、腹泻、呆滞、颈肌和四肢柔软。可有水肿、哭声嘶哑、腱反射消失，严重者出现惊厥、昏迷或心力衰竭。

2. 婴儿的乳母以精米为主食，有煮饭去米汤、淘米时过度搓洗、加碱烧煮食物等情况。

3. 排除营养不良性水肿、肾炎、神经系统疾病、心脏病、其他原因所致周围神经炎等。

4. 维生素 B_1 治疗性试验，每日口服 30 mg，2 日内病情好转。

5. 血液维生素 B_1＜40 μg/L（正常为 100±50 μg/L），或尿液维生素 B_1＜20 μg/24 h（正常为 40～100 μg/24 h）。

6. 硫胺素负荷试验异常。口服维生素 B_1 5 mg 或肌内注射维生素 B_1 1 mg，然后收集 4 小时尿，测定尿中硫胺素排出量，患儿常＜50 μg/4 h（正常应＞100 μg/4 h）。

7. 血液丙酮酸升高，或血液乳酸＞2.2 μmol/L（19 mg/dl）（正常为 0.5～2.2 μmol/L）。

8. 红细胞转酮醇酶活性明显降低，或活性系数＞1.3（正常＜1.0）。

9. 血及尿中乙醛酸升高。

具备上述第 1～4 项可临床诊断本病，同时具备第 5～9 中任何一项可确诊本病。

（二）分型诊断

1. 普通型脚气病　有消化道、心血管、中枢神经系统病变的表现。

2. 脑型脚气病　以中枢神经系统病变的表现为主。

3. 心型（冲心型）脚气病　以心脏病变的表现为主。

4. 神经炎型脚气病　以周围神经炎的表现为主。

5. 先天性脚气病　发生于新生儿，出生时全身水肿、低体温、吸吮无力、呕吐、哭声无力、嗜睡等，给予牛乳或健康人乳后症状在数日内消失。

（三）病情诊断

1. 急性脚气病　包括急性心型脚气病或急性脑型脚气病。

2. 慢性脚气病　包括慢性心型脚气病、神经炎型脚气病。

【治疗方案】

（一）一般治疗

1. 膳食治疗　纠正乳母或年长儿食用过分精制谷类的不良饮食习惯，多食用含维生素 B_1 高的动物肉、肝、心、肾以及酵母。人乳中维生素 B_1 含量为 150 μg/L，牛乳为 400 μg/L，疑为先天性脚气病时，可用牛乳试验性治疗。

2. 重症患儿护理　对有心力衰竭和脑病表现的患儿，相应的护理和一般治疗参见“充血性心力衰竭”、“急性中毒性脑病”章节。

（二）药物治疗

1. 维生素 B_1　一般患儿口服维生素 B_1 每日 15～30 mg，疗程根据病情而定。母乳喂养的患儿应同时治疗乳母，母亲每日口服维生素 B_1 100 mg。重症或有呕吐腹泻的患儿给予肌内注射维生素 B_1，每次 10 mg，每日 2 次或每日静脉滴注 50～100 mg。急性心型或脑型患者可用呋喃硫胺或维生素 B_1 50～100 mg 静脉推注，每 3～4 小时 1 次，心力衰竭或脑型症状控制后减少剂量，或改为每日 2～3 次静脉推注维持 1 周，以后改口服维生素 B_1，每日 15～30 mg。先天性脚气病小儿每日静脉滴注维生素 B_1 10 mg，5 日后改口服。慢性脚气病的周围神经炎或慢性心力衰竭表现需数周至数月后才消失，此期间应用维生素 B_1 维持治疗，每日 5 mg。

2. 其他药物　可同时补充其他维生素 B。有呼吸困难、酸中毒者可吸氧及应用 5%碳酸氢钠。有惊厥时应用镇静剂。急性心力衰竭可用能量合剂（ATP、辅酶 A、细胞色素 C）、利尿剂、吸氧、纠正酸中毒，不宜使用洋地黄制剂。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察神志与反应、哭声、食欲、心率、心音、心界、肌张力、腱反射、水肿情况等。可复查血液或尿液维生素 B_1、血液丙酮酸、乳酸、红细胞转酮醇酶活性、血及尿中乙醛酸。

2. 预后　婴儿急性心型脚气病多突然发生急性心力衰竭，急性脑型脚气病突然发生惊厥、昏迷者，死亡率 50%。急性脚气病患儿在及时治疗后，病情多在 24 小时内好转，食欲不振、水肿、心力衰竭可消失。慢性脚气病的周围神经炎或慢性心力衰竭表现需数周至数月后才消失。

【治疗经验与解析】

1. 应用维生素 B_1 治疗，对 40%的婴儿夜间啼哭、睡眠不安有效。维生素 B_1 毒性低，治疗剂量可偏大，但大量应用没有必要。对急性心型或脑型患者可用呋喃硫胺或丙硫胺，是维生素 B_1 衍生物中的长效化合物，在体内不被硫胺酶破坏，对组织亲和力强，作用比维生素 B_1 迅速而持久。

2. 由于维生素 B_1 静脉注射维生素 B_1 时，不用葡萄糖液稀释，可用生理盐水。应用葡萄糖可使血中丙酮酸升高，加重病情，甚至引起心跳骤停。发生心力衰竭时不宜使用洋地黄制剂，心肌不能利用葡萄糖产生能量，用洋地黄制剂后不能增强收缩力，反而加重心肌损伤。发生呼吸困难时不宜使用山梗菜碱等呼吸兴奋剂，以免增加机体耗氧量，诱发抽搐。糖皮质激素可使血糖升高、乳酸与丙酮酸氧化受阻而加重病情，不宜使用。烟酸与叶酸可阻碍维生素 B_1 的作用，均应慎用。长期用利尿剂可促进硫胺素排泄，对慢性脚气病患者不宜长期用利尿剂。

第六节　维生素 B_2 缺乏症

维生素 B_2 缺乏症(vitamin B_2 deficiency)是由于维生素 B_2 的摄入不足、吸收障碍,或患病、新生儿光疗时需要量增加而导致机体缺乏维生素 B_2 而引起的营养障碍性疾病。本病现已少见。母乳的维生素 B_2 含量为牛奶的 1/5,母乳喂养的新生儿在光疗时,如未补充维生素 B_2 可发生本病。

【诊断标准】

1. 病史　① 长期仅以淀粉类食品为主食;② 患营养不良、慢性胃肠或肝胆疾病、结核病或长期发热;③ 新生儿光疗时,或长期静脉营养中未补充维生素 B_2。

2. 临床表现　① 口角炎、唇炎、舌炎;② 血管增生性结膜炎;③ 鼻唇交界等处的脂溢性皮炎。

3. 辅助检查　① 红细胞谷胱甘肽还原酶活性系数>1.3(正常 0.2～1.2)或红细胞高铁血红蛋白升高。② 红细胞维生素 B_2 含量低下。③ 可有正细胞正血色素贫血伴骨髓发育不良。

具备病史中、临床表现中之一项,同时具备辅助检查,可诊断本病。

【治疗方案】

(一) 一般治疗　补充维生素 B_2 丰富的食品,如蛋、鱼、肉、豆类及绿色蔬菜。做好口腔和眼睛的护理,口角炎局部可用 2%碳酸氢钠。本病多伴有其他维生素 B 的缺乏,注意口服复合维生素 B,每次 1～2 片,每日 3 次。

(二) 维生素 B_2　病情较轻的患者口服维生素 B_2,每次 5 mg,每日口服 3 次。见效缓慢者可改肌内注射,每日 5～10 mg。病情较重者肌内注射维生素 B_2,每日 25 mg,病情好转改为口服,每日 5～15 mg。症状大多在 2 周左右消失,可停止用药,但要注意从食物中补充。

【疗效观察与随访】　治疗中观察口部、眼部症状,以及皮肤表现。有条件可复查红细胞谷胱甘肽还原酶活性系数和红细胞维生素 B_2 含量。

【治疗经验与解析】

1. 动物性食物中维生素 B_2 含量尤其丰富,如膳食中能量和蛋白质足够,即可满足机体需要。植物性食物除豆芽、酵母和绿叶蔬菜外,含量均少,要养成儿童不挑食、不偏食的良好饮食习惯,才能避免维生素 B_2 缺乏。

2. 接受光照疗法的黄疸新生儿,应常规补充维生素 B_2,每日口服 5 mg。

3. 由于维生素 B_2 是高铁血红蛋白还原成血红蛋白所必需的,因此,维生素 B_2 缺乏症与葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症的部分实验室检测结果相类似。如果患儿是葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症患者,红细胞对维生素 B_2 的需要量显著增加,同时患维生素 B_2 缺乏症时需根据病情加大维生素 B_2 的治疗剂量。接受光照疗法的葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症新生儿,也需加大维生素 B_2 的剂量,每日 15～25 mg。

第七节　维生素 B_6 缺乏症与依赖症

维生素 B_6 缺乏症(vitamin B_6 deficiency)是由于摄入不足、服用药物使需要量增加而导致机体缺乏维生素 B_6 引起的营养障碍性疾病。由于维生素 B_6 广泛存在于食物中,单纯的维生素 B_6 缺乏症少见,多伴有其他维生素 B 族的缺乏。维生素 B_6 依赖症(vitamin B_6 dependence)是由于某些酶的缺陷等原因使患者需要大剂量的维生素 B_6,如供给不足便可产生缺乏症状的代谢性疾病。后者包括:① 维生素 B_6 依赖性黄尿酸尿症:犬尿氨酸酶缺陷所致;② 维生素 B_6 依赖性痉挛(维生素 B_6 依赖性癫痫):谷氨酸脱羧酶缺陷所致;③ 维生素 B_6 反应性贫血:氨基乙烯丙酸合成酶缺陷所致;④ 胱硫醚尿症:胱硫醚酶缺陷所致;⑤ 维生素 B_6 依赖性同型半胱氨酸尿症:胱硫醚 β-合成酶缺陷所致;⑥ 维生素 B_6 依赖性支气管哮喘;⑦ 婴儿维生素 B_6 依赖性抽搐:孕母在妊娠反应期间服用大量维生素 B_6,婴儿出生后仍然需要大量维生素 B_6,供给不足时可发生抽搐。

【诊断标准】

1. 非维生素 B_6 依赖型　① 有乳母长期热量摄入不足或服用避孕药,牛奶加温过高,或有服用异烟肼、青霉胺、肼苯达嗪、环丝氨酸等病史;② 可出现婴儿抽搐、周围神经炎、口角炎、舌炎、皮炎、小细胞性贫血、膀胱草酸结石、高血糖、淋巴细胞减少等;③ 色氨酸负荷试验阳性。口服色氨酸 50～100 mg/kg,尿中出现大量黄嘌呤酸。

2. 维生素 B_6 依赖症　① 皮肤成纤维细胞的犬尿氨酸酶、谷氨酸脱羧酶、氨基乙烯丙酸合成酶、胱硫醚酶或胱硫醚 β-合成酶活性测定有缺陷;② 可出现抽搐、小细胞低色素性贫血、智力障碍、晶体脱位或骨骼异常等;③ 大剂量维生素 B_6 治疗有效;④ 色氨酸负荷试验阴性。

【治疗方案】

(一)一般治疗　保证乳母热量摄入。乳母和婴儿饮用牛奶时,避免牛奶多次加热或经高热处理,致使维生素 B_6 破坏。乳母避免口服避孕药;必要时乳母补充维生素 B_6。

(二)药物治疗

1. 非维生素 B_6 依赖型　发生婴儿抽搐等症状时立即肌内注射维生素 B_6 100 mg,如膳食中有足够的维生素 B_6,则一剂治疗即可。如膳食中维生素 B_6 不足,可口服维生素 B_6 每日 5～10 mg,连续 3 周;以后每日 2～5 mg 再口服数周。在营养不良、慢性腹泻、肠吸收不良综合征等疾病时,或静脉营养时补充维生素 B_6,每日 5～10 mg。在服用异烟肼、青霉胺、环丝氨酸或肼苯达嗪的治疗期间,补充维生素 B_6,每日 2 mg/kg。

2. 维生素 B_6 依赖症　① 维生素 B_6 依赖性癫痫：发作时立即静脉注射维生素 B_6 100 mg，10 分钟后抽搐和脑电图无改善，可重复应用 100 mg，最大剂量500 mg，抽搐控制后改口服维生素 B_6，每日 5 mg/kg。② 维生素 B_6 反应性贫血或支气管哮喘：口服维生素 B_6 每日 100～200 mg。③ 维生素 B_6 依赖性同型半胱氨酸尿症、黄尿酸尿症、胱硫醚尿症：口服或静脉注射维生素 B_6 每日 100～500 mg。上述剂量为 1 岁以上患儿剂量，可连用数周，有效后减量，维持量每日 25～50 mg，终身服用。

【疗效观察与随访】　治疗中观察抽搐、周围神经炎、皮炎、贫血等改善情况。患儿多有脑电图异常，可复查脑电图。维生素 B_6 依赖性痉挛患儿脑电图为典型的肌阵挛高振幅型，脑脊液谷氨酸升高。治疗后复查脑脊液谷氨酸，据此调整维生素 B_6 剂量。维生素 B_6 反应性贫血患者利用铁合成血红蛋白的能力减低，血清铁升高，可随访检查血清铁。维生素 B_6 依赖性同型半胱氨酸尿症可复查尿同型半胱氨酸、智能评分、血蛋氨酸浓度。

【治疗经验与解析】

1. 某些研究证实，维生素 B_6 对各种儿童癫痫的治疗可起辅助作用。大剂量维生素 B_6 曾用于治疗 Down 综合征、孤独症、精神分裂症。长期大剂量维生素 B_6 治疗，某些患儿可出现感觉性神经病，但多为可逆性。维生素 B_6 的毒性和不良反应取决于应用剂量与时间。有人报道成人每日服用维生素 B_6 500 mg 长达 2 年以上，未出现周围性神经病，而每日应用维生素 B_6 1 000 mg，不论时间长短，几乎均出现不可逆性周围神经病。因此，维生素 B_6 依赖症的儿童，长期服用维生素 B_6 的剂量一般为每日 5 mg/kg，最大剂量每日 10 mg/kg。

2. 在临床上常见新生儿或小婴儿兴奋性高的情况，表现为惊跳、抖动，甚至抽搐。除考虑低血钙等原因外，应询问是否乳母在怀孕时，为避免妊娠反应而服用大剂量维生素 B_6。如证实此点，说明婴儿出生后仍然需要大量维生素 B_6，供给不足时可兴奋性高、抽搐。可给婴儿口服维生素 B_6 每日 2～10 mg，如有效则提示有维生素 B_6 依赖。

第八节　维生素 C 缺乏症

维生素 C 缺乏症(vitamin C deficiency)又称为坏血病(scurvy)，是由于长期缺乏维生素 C(可伴需要量增加)所致的营养障碍性疾病。目前本病已少见。人乳中维生素 C 含量可满足婴儿的需要，牛奶中含量为人乳的 1/4，米面中含量少。因此，本病见于缺少新鲜蔬菜、水果的北方牧区或边远山区农村。见于仅用牛奶、未强化奶粉、米粉、面糊喂养的婴幼儿。由于胎儿体内储存的维生素 C 可供生后 3 个月左右的消耗，故本病多见于 6 个月至 2 岁的婴幼儿。

【诊断标准】

1. 临床表现　① 6 个月至 2 岁的婴幼儿，多为人工喂养。② 有厌食、烦躁或

委靡、呕吐腹泻、反复感染、皮肤瘀点、牙龈肿胀出血。毛细血管脆性试验阳性。严重者可有小腿肿痛，患肢呈假性瘫痪。肋软骨交界处可隆起呈“坏血病串珠”。③ X线检查见骨干骺端临时钙化带增厚，骨皮质变薄，骨小梁不清。严重者可见“坏血病线”、干骺端侧刺、骨膜下血肿。

2. 试验性治疗　维生素C每日300 mg，治疗1周后症状消失。

3. 实验检查　① 空腹血浆维生素C含量＜22.7 μmol/L（正常为28.4～79.6 μmol/L）。② 维生素C负荷试验异常。口服维生素C 0.5 g，4小时后收集尿，维生素C排出量＜28.4 μmol/L（正常为28.4～73.8 μmol/L）。③ 24小时尿液维生素C量＜113.6 μmol（正常为113.6～227.3 μmol）。④ 草酸处理的血液离心沉淀后的白细胞-血小板层的维生素C值降低（正常为1 590～1 704 μmol/L）。

具备上述第1、2项，排除其他出血性疾病、脊髓灰质炎、关节炎、佝偻病等，可临床诊断本病，同时具备第3项中任何一项可确诊本病。

【治疗方案】

（一）一般治疗

1. 膳食治疗　婴儿期母乳喂养。乳母多食富含维生素C的新鲜水果、蔬菜。人工喂养者选用强化配方奶。鲜牛奶喂养者1～3个月时添加菜汁、西红柿汁、橘汁。4～6个月可喂水果泥、菜泥。年长患儿多食用含维生素C多的新鲜蔬菜和水果。食物不宜贮存过久或长时间加热，以免破坏维生素C。

2. 护理　牙龈出血肿胀者注意口腔清洁卫生，局部用0.1%高锰酸钾溶液或1.5%过氧化氢溶液反复含漱，进流质或半流质食物。骨骼病变为主时要注意休息，防止骨折、骨骺脱位。

（二）药物治疗

1. 维生素C　轻症口服维生素C，每日300～500 mg，分3次口服，疗程2～4周。对重症患儿或有呕吐、腹泻、内脏出血者，应静脉注射维生素C，每日0.5～1 g，连续4～5日后，能进食后改为口服，每日300～500 mg，服用2～4周以上。

2. 其他药物　同时补充其他维生素，如维生素D。有巨幼红细胞性贫血者维生素C剂量应加大，同时补充叶酸、维生素B_{12}。有缺铁性贫血者加用铁剂。具体剂量参见“营养性巨幼红细胞性贫血”和“营养性缺铁性贫血”两节。有牙龈等感染时给予抗感染治疗与局部处理。

（三）外科治疗　有骨折、骨骺脱位时外科治疗。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察牙龈出血情况、食欲、关节肿胀、小腿肿痛、胫骨压痛、假性瘫痪表现的好转。治疗后可复查毛细血管脆性试验、血浆和尿液维生素C含量、X线片。

2. 预后与随访　轻症一般在1～2日内局部疼痛与触痛减轻，食欲好转，4～5日后下肢即可活动，7～10日症状消失，体重渐增，约3周内局部压痛消失，毛细

血管脆性试验恢复正常，贫血纠正。骨骼病变与骨膜下血肿恢复需时较长，重者需数月后才消失，不发生畸形。

【治疗经验与解析】

1. 由于受条件限制，许多医院不能测定血维生素 C 含量，但在尿常规分析仪检测的尿常规中，有维生素 C 项目，可进行维生素 C 负荷试验和 24 小时尿液维生素 C 检测。试验性性治疗后症状改善，支持临床诊断。在急慢性感染性疾病时，维生素 C 需要量增加，供给量不足即发生缺乏。故不必等待明确的临床表现，在治疗感染性疾病时就应补充维生素 C。

2. 维生素 C 缺乏时常伴有缺铁性贫血和巨幼细胞性贫血，这与维生素 C 有使三价铁还原为二价铁、使叶酸还原为四氢叶酸的功能有关。因此，在补充维生素 C 的同时，注意补充铁剂和叶酸。

3. 维生素 C 毒性少见，但胃酸高者不宜多服。一般治疗剂量已足够，不必用大剂量。由于维生素 C 分解代谢可产生草酸盐，每次应用 2 g 以上有促进泌尿系结石形成的可能。在葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症的小儿，每次应用维生素 C 5 g 以上有促进溶血的作用。

第九节　维生素 D 缺乏性佝偻病

维生素 D 缺乏性佝偻病(rickets of vitamin D deficiency)简称佝偻病，是由于缺乏维生素 D 引起体内钙磷代谢异常，导致生长期骨组织矿化不全，产生以骨骼改变为特征的全身性慢性营养性疾病。本病也是维生素 D 缺乏的最严重阶段，发病高峰在婴儿 3～18 月龄之间。佝偻病不仅影响儿童正常生长发育，也与维生素 D 缺乏相关疾病有关。研究显示，维生素 D 缺乏与人体免疫功能异常、心血管疾病、代谢性疾病、自身免疫性疾病、肿瘤等密切相关。

【诊断标准】　引自中华医学会儿科学分会儿童保健学组 2008 年《维生素 D 缺乏性佝偻病防治建议》、2010 年《儿童微量营养素缺乏防治建议》。

(一) 诊断与分期诊断

1. 维生素 D 缺乏的高危因素　① 缺乏阳光照射；② 未预防性补充维生素 D；③ 胎儿期的贮存不足：母孕期缺乏维生素 D，早产或双胎儿；④ 患腹泻、肝胆肾疾病，服用某些药物。

2. 临床表现

(1) 早期：多见于≤6 个月(特别是≤3 个月)婴儿。可有多汗、枕秃、易激惹、夜惊等非特异性神经精神症状。此期常无骨骼改变。血钙血磷正常或稍低，碱性磷酸酶正常或稍高，血清 25-(OH)D_3 降低。骨 X 线片长骨干骺端无异常或见临时钙化带模糊变薄，干骺端增宽。

(2) 激期：<6 个月婴儿可见颅骨软化体征(乒乓感)；>6 个月婴儿可见方颅、

手(足)镯、肋串珠、肋软骨沟、鸡胸、"O"形腿、"X"形腿等体征。血钙正常低值或降低,血磷明显下降,碱性磷酸酶增高,血清 25-(OH)D_3 和 1,25-$(OH)_2D_3$ 显著降低。骨X线片长骨干骺端增宽,临时钙化带消失,呈毛刷状或杯口状,骨骺软骨盘增宽>2 mm。

(3) 恢复期:早期或激期患儿经日光照射或治疗后症状消失,体征逐渐减轻或消失。血钙、血磷、碱性磷酸酶、血清 25-(OH)D_3 和 1,25-$(OH)_2D_3$ 逐渐恢复正常。骨X线片长骨干骺端临时钙化带重现、增宽、密度增加,骨骺软骨盘增宽<2 mm。

(4) 后遗症期:多见于3岁以后的儿童,因婴幼儿期严重的佝偻病,可遗留不同程度的骨骼畸形。一般无临床症状,血生化检查正常。

符合以上诊断标准,排除非维生素D缺乏性佝偻病,可诊断为本病。

(二) 维生素D营养状况诊断

1. 正常　儿童血清 25-(OH)D_3 水平>50 nmol/L。

2. 维生素D不足　儿童血清 25-(OH)D_3 为 37.5～50 nmol/L。

3. 轻中度维生素D缺乏　儿童血清 25-(OH)D_3 为 12.5～37.5 nmol/L。

4. 维生素D严重缺乏　儿童血清 25-(OH)D_3 水平≤12.5 nmol/L。

【治疗方案】

主要引自中华医学会儿科学分会儿童保健学组2008年《维生素D缺乏性佝偻病防治建议》、2010年《儿童微量营养素缺乏防治建议》。

(一) 一般治疗

1. 增加户外活动和阳光照射　增加皮肤维生素D合成。每日1～2小时,暴露头面部、手足等。考虑到紫外线对儿童皮肤的损伤,不建议≤6个月的婴儿在阳光下直晒。

2. 喂养　乳类是婴儿钙营养的优质来源。不管母乳喂养或人工喂养,都要保证足够奶量。人工喂养选择维生素D强化配方奶粉。4～6个月的婴儿要及时添加转乳期食品,包括蛋黄、肝泥。

3. 护理　在佝偻病活动期,为防止骨骼畸形,应避免过多地让患儿独坐或站立。注意防治感染。

(二) 维生素D

1. 治疗目的与原则　治疗目的为控制病情及防止骨骼畸形,治疗原则以口服为主。维生素D制剂的选择、剂量大小、疗程长短、单次或多次、给药途径(口服或肌内注射),应根据患儿具体情况而定,强调个体化给药。

2. 治疗方法

(1) 早期:有维生素D不足、轻中度维生素D缺乏。可给予双倍预防剂量维生素D,即每日口服 800 U(20 μg),持续治疗3～4个月,然后恢复预防剂量,每日口服 400 U(10 μg)。

（2）激期：有维生素D严重缺乏。根据病情，每日口服维生素D 2 000～4 000 U（50～100 μg），1个月后改为每日400 U（10 μg）。重症患儿或口服困难或腹泻等影响吸收时，可采取大剂量突击疗法，一次性肌内注射维生素D 15万～30万U（3.75～7.5 mg），1～3个月后口服维生素D，每日400 U。用药1个月后应随访，如症状、体征、实验室检查（血生化与骨骼X线改变）均无改善时，应考虑其他疾病的可能，注意鉴别诊断。同时应避免高钙血症、高钙尿症及维生素D过量。

（三）其他治疗

1. 钙剂补充　100 ml牛奶含钙137 mg，100 ml人乳含钙35 mg。≤6个月婴儿每日钙需要量为300 mg，7～12个月为400 mg，1～3岁为600 mg。可根据吃奶量计算每日钙摄入量，如喝牛奶或配方奶量充足，一般可不加服钙剂，如果单纯母乳喂养、牛奶或配方奶摄入不足和营养欠佳时可适当补充钙剂。

2. 微量营养素补充　应注意其他多种维生素的摄入、锌、铁的摄入。

3. 康复与手术治疗　应加强体格锻炼，对骨骼畸形者可采用主动或被动运动方法矫正。胸部畸形，可采用俯卧位抬头、展胸运动。下肢畸形可做肌肉按摩，增加肌张力，以助纠正。严重骨骼畸形可考虑外科手术矫治。

【疗效观察与随访】

1. 治疗中观察神经兴奋性增高的表现，佝偻病的各种骨骼体征改善情况，复查血25-(OH)D_3、血钙、血磷、血清碱性磷酸酶、骨碱性磷酸酶，骨骼X线表现。

2. 治疗有效者数日内症状减轻，血清钙、磷恢复正常，碱性磷酸酶在4～6周恢复正常，X线表现在2～4周改善。如在治疗后3个月上述表现无好转，应注意排除其他原因所致的佝偻病。

【治疗经验与解析】

1. 大部分病例无需使用大剂量维生素D治疗，因为大剂量维生素D治疗并不缩短疗程。而且大剂量突击治疗尚缺乏可靠的指标来监测血中维生素D代谢产物浓度、高维生素D引起的高钙血症的发生以及远期后果。因此大剂量治疗应有严格的适应证。只有当重症佝偻病或无法口服者可大剂量肌内注射维生素D 15万～30万IU一次，一般不应重复注射。应用大剂量维生素D治疗时，由于钙沉积增多而肠道吸收钙相对不足，易发生手足搐搦症。因此，在使用之前应补充钙剂3日。

2. 未预防性口服补充维生素D是本病发病的重要原因。早产儿、低出生体重儿、双胎儿生后1周开始补充维生素D，每日800～1 000 U，3个月后改为预防量，每日400 U；足月儿生后2周开始补充维生素D，每日400 U，两者均应当补充至2岁。人工喂养如果选择维生素D强化配方奶，如每日摄入500 ml，维生素D预防量可减为每日200 U。但美国儿科学会认为，如每日摄入＜1 000 ml维生素D强化配方奶，维生素D预防量仍为每日400 U。

3. 目前市面销售的有一种维生素AD制剂，每粒含维生素A 1万U、维生素D 1 000 U。长期服用可能造成维生素A过量甚至中毒，故在用药前要详细了解药品的剂量和使用说明。

第十节　维生素D缺乏性手足搐搦症

维生素D缺乏性手足搐搦症(tetany of vitamin D deficiency)又称维生素D缺乏性手足抽搐症，是由于缺乏维生素D、甲状腺旁腺代偿不足引起血中钙离子减低，从而导致的惊厥和手足搐搦等症状的营养性疾病。本病多见于＜6个月的婴儿。近年来发病已逐年减少。

【诊断标准】

1. 多见于＜6个月的婴儿，不伴感染时无发热。

2. 有惊厥，手足搐搦或喉痉挛表现。不发作时可有面神经征、腓反射或人工手痉挛征阳性。

3. 总血钙＜1.75～1.88 mmol/L或离子钙＜1.0 mmol/L。

4. 排除其他原因所致就惊厥、喉梗阻，以及甲状旁腺功能低下等所致手足搐搦。

凡具有上述4项表现者可诊断本病。

【治疗方案】

（一）急救处理

1. 止惊吸氧　可用苯巴比妥，每次8 mg/kg肌内注射，或应用10%水合氯醛，每次0.5 ml/kg灌肠，或应用地西泮(安定)，每次0.1～0.3 mg/kg缓慢静脉推注。针刺人中或指压人中也可止惊。同时吸氧，喉痉挛者应立刻将舌头拉出口外，进行口对口呼吸或加压给氧，必要时气管插管。

2. 钙剂　10%葡萄糖酸钙(含元素钙9 mg/ml)1～2 ml/kg，加10%葡萄糖液10～20 ml稀释1倍后缓慢静脉推注(每分钟1 ml以上)，反复惊厥时可每日静脉滴注1～2次，每日元素钙50 mg/kg，无惊厥后可口服钙剂，每日元素钙200～500 mg，葡萄糖酸钙口服液每支10 ml，含钙90 mg。病情好转后要口服补充钙剂1个月左右，增加机体钙储备。

（二）维生素D　惊厥控制后，按维生素D缺乏性佝偻病给予维生素D治疗。

【疗效观察与随访】　应用镇静剂时观察抽搐有无停止、呼吸困难与发绀有无消失。抢救结束后继续观察呼吸、肌张力、面神经征、腓反射、人工手痉挛征，复查血钙，以防止再次抽搐。

【治疗经验与解析】

1. 发生惊厥时，治疗顺序是先用镇静剂，惊厥停止后再缓慢静脉推注钙剂，最

后补充维生素 D。

2. 喉痉挛者须迅速抢救，痉挛严重者有窒息与严重发绀，如用镇静剂仍无呼吸，这时拉出舌头口对口呼吸也难以冲开气道，如当时来不及进行气管插管，可先用粗针头或腰穿、胸穿针头（去芯）作环甲膜穿刺，位置在甲状软骨与环状软骨之间的正中处，穿刺后可使呼吸恢复、发绀消失。

3. 患儿突然发生全身惊厥时，如来不及取药或注射，可用针灸针或注射器针头迅速刺入人中穴至骨质，并捻针，可迅速止惊。静脉推注葡萄糖酸钙时用葡萄糖液稀释 1 倍，注射速度应慢，如少于 10 分钟可因暂时性血钙突然升高而致心脏传导阻滞。不能皮下注射或肌内注射钙剂，以防局部溃烂、坏死。

第十一节　维生素 D 中毒

维生素 D 中毒（vitamin D toxicity）是由于长期服用大剂量维生素 D，或短期内一次或多次给予大剂量维生素 D，从而导致维生素 D 过量和蓄积，引起持续性高钙血症、钙盐沉积、器官组织受损的全身中毒性疾病。中毒剂量取决于个体敏感性，个体差异很大。美国医学会建议正常婴儿可耐受的维生素 D 最大摄入量为每日 1 000 U，1 岁以上儿童为每日 2 000 U，成人为每日 1 万 U。

【诊断标准】

1. 每日服用维生素 D 2 万～5 万，或 2 000 U/kg，持续数周或数月；敏感者每日服 4 000 U，持续 1～3 个月。

2. 早期厌食、恶心、倦怠、烦躁不安、低热，继而呕吐、腹泻、顽固性便秘，体重下降，重症者惊厥、血压升高、头痛、心律不齐、烦渴、尿频、夜尿、甚至脱水、酸中毒，尿中出现蛋白质、红细胞、管型等改变。肾钙化，继而发生慢性肾衰竭。

3. 血钙＞3 mmol/L，尿钙阳性，24 小时尿钙＞4 mg/kg。X 线片长骨干骺端钙化带增宽＞1 mm。

4. 血清 25 -(OH)D_3≥250 nmol/L 为维生素 D 过量，＞375 nmol/L 可诊断为维生素 D 中毒。

具备上述前三项，根据第 4 项诊断维生素 D 过量或维生素 D 中毒。

【治疗方案】

（一）一般治疗　疑维生素 D 过量或中毒时，即应停服维生素 D 制剂、维生素 D 强化食品。停服钙剂，限制钙的摄入，包括减少摄取含钙量高的食物。

（二）降低血钙与钙沉积

1. 鲑鱼降钙素（密盖息）　可促进尿钙排出，重症高钙血症者每日 5～10 IU/kg，分 2～4 次溶于生理盐水中静脉滴注。对慢性高钙血症每日 5～10 IU/kg，分1～2 次皮下或肌内注射，如果注射剂量超过 2 ml，应在不同部位肌内注射。也可用其喷鼻剂，每日 100～200 IU 分次吸入。鲑鱼降钙素应用不超过 1 周。

2. 其他药物　应用呋塞米(速尿)促进钙排出，每次 0.5～1 mg/kg 静脉推注，每日 1 次，疗程 3～5 日。口服泼尼松可减少肠钙的吸收，每日 2 mg/kg，疗程 1～2 周。对婴儿于 100 ml 牛奶中加硫酸钠 0.3～0.5 g，较大儿童可加 1～2 g，减少钙吸收。重症者可口服 4%氢氧化铝凝胶，减少钙吸收，每次 5～8 ml，每日 3 次。

（三）其他治疗　对呕吐、腹泻、尿频、酸中毒者，以及应用呋塞米者，注意补液，保持水及电解质的平衡，纠正酸中毒。慢性肾衰竭者应用低钙透析液进行血液透析。

【疗效观察与随访】　治疗中观察消化道、神经系统、心血管系统、泌尿系统等症状有无好转。复查血钙、尿钙、尿常规、X 线长骨片，头颅 CT 观察大脑钙化灶。X 线检查观察心、肾、大血管、皮肤的钙化情况。复查肾功能、肾脏 B 超。

【治疗经验与解析】

1. 在防治佝偻病的过程中，一定要掌握维生素 D 剂量，防止过量。预防用维生素 D 量在早产儿、低出生体重儿、双胎儿每日不宜超过 1 000 U，3 个月后改为每日 400 U；足月儿每日 400 U。对于预防或早期佝偻病的治疗，不宜应用大剂量突击疗法。对于重症激期佝偻病的治疗，1 次大剂量突击疗法已足够，一般应用 15 万U 即可，不宜数月内反复肌注。应用大剂量突击疗法之前要询问过去是否长期口服鱼肝油，如已经服用则不宜再注射。患慢性肝肾疾病，以及长期使用影响维生素 D 代谢的药物时，加大维生素 D 的补充剂量，应监测血清 25-(OH)D_3 水平和血钙水平。

2. 在热带或亚热带地区，日照时间较多，儿童户外活动较多时，饮食中钙摄入不足也可导致佝偻病症状。这种缺钙佝偻病的患儿血清 25-(OH)D_3 水平正常，血钙低。补钙的效果较好。如果误认为维生素 D 缺乏性佝偻病，给予大剂量维生素 D 可导致中毒，应注意避免。

第十二节　维生素 E 缺乏症

维生素 E 缺乏症(vitamin E deficiency)是由于维生素 E 吸收不良或消耗过多，从而造成维生素 E 缺乏的营养障碍性疾病。维生素 E 吸收不良见于肠道脂肪吸收不良、肝胆疾病；维生素 E 消耗过多见于葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症等疾病。早产儿、人工喂养儿易发生本病。

【诊断标准】

1. 病史　有肠道脂肪吸收不良、肝胆疾病、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症等。

2. 临床表现　肌肉无力，腱反射消失，眼肌麻痹，溶血性贫血，水肿。

3. 实验室检查　血浆维生素 E≤12 μmol/L(正常>16.8 μmol/L)。红细胞 H_2O_2 溶血百分比>20%(正常<10%)。婴儿血浆维生素 E 与血脂比值<0.6 mg∶1 g。

具备上述三项可诊断本病。

【治疗方案】

（一）一般治疗　维生素 E 每日需要量，<3 岁小儿为 3～6 mg，4～10 岁为 7 mg。正常膳食中已经足够。多食用富含维生素 E 的食物，如米、麦、油料、果实、蔬菜和鱼、肉等。

（二）维生素 E　有肠道脂肪吸收不良、胆道闭锁、胆汁郁积性肝病等疾病时，应用维生素 E 肌内注射，每日 1～1.5 mg/kg。脂肪吸收功能正常时，可口服维生素 E，每日 10～30 mg，贫血纠正后可改为每日 5 mg 维持。根据饮食情况和血浆维生素 E 水平决定疗程。

（三）病因治疗　针对病因治疗肠道脂肪吸收不良、胆道闭锁、胆汁郁积性肝病、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症、镰状细胞贫血、地中海贫血等疾病。

【疗效观察与随访】　治疗中观察肌肉无力、腱反射消失、眼肌麻痹、溶血性贫血、水肿等情况有无好转。复查血浆维生素 E、红细胞 H_2O_2 溶血百分比、血浆维生素 E 与血脂比值。

【治疗经验与解析】　维生素 E 肌内注射剂量不宜过大，如每日剂量>15 mg/kg可使血清肌酸激酶升高、尿肌酸增多，肌肉无力。大剂量维生素 E 可减少中性粒细胞的氧化杀菌能力，使早产儿患败血症的危险性增加，个别早产儿口服用大剂量高渗透性的维生素 E 可发生坏死性小肠炎（成人长期口服每日400～800 mg，可引起乏力、恶心、腹胀或腹泻、视力模糊、头晕、头痛）。

第十三节　锌缺乏症

锌缺乏症（zinc deficiency）是由于锌摄入不足、吸收障碍、丢失过多等导致体内锌含量不足，从而影响人体的各种生理功能所致的营养障碍性疾病。本病多见于 6 岁以下儿童。补锌可促进儿童生长，减少感染性疾病，降低儿童死亡率。动物性食物含锌高，且吸收率高；植物性食物含锌量低，且吸收率低。

【诊断标准】　引自 2010 年中华医学会儿科学分会儿童保健学组《儿童微量元素缺乏防治建议》。

1. 高危因素　① 长期锌摄入不足；② ≤2 岁婴幼儿；③ 4～6 月龄后添加的辅食以无强化锌的植物性食物为主；④ 胎儿期储存锌不足，见于母亲妊娠期缺锌、早产/低出生体重、双胎/多胎儿；⑤ 膳食以植物性食物为主；⑥ 长期反复患腹泻、呼吸道感染。

2. 临床表现　生长缓慢，反复感染，轻微皮疹，食欲下降、异嗜癖等。

3. 实验室检查　≤10 岁血清锌<10.07 μmol/L(65 μg/dl)。

4. 试验性治疗　常规剂量补充锌 1～2 周，症状明显好转。

具备上述高危因素之一项，可伴有临床表现，同时具备第 3 或第 4 项可诊断本病。

【治疗方案】　主要引自 2010 年中华医学会儿科学分会儿童保健学组《儿童

微量元素缺乏防治建议》。

（一）一般治疗

1. 饮食治疗　提倡婴儿期母乳喂养；4～6月龄后注意添加动物性食物的辅食，如肉末、肉松、肝泥、蛋、鱼泥等。幼儿及年长儿多摄入富含锌的动物性食物，如肝、鱼、瘦肉、禽蛋、牡蛎、豆制品、坚果类（如核桃、板栗、花生等）、海产动植物等。强化食品也是锌的良好来源；纠正生食、偏食、吃零食过多等不良饮食习惯。

2. 病因治疗　针对病因治疗原发病，如长期腹泻、反复呼吸道感染、大面积创伤的治疗。

（二）锌制剂　治疗锌缺乏的口服锌剂量为元素锌每日1 mg/kg，疗程1～2个月。如锌缺乏高危因素存在，建议小剂量长期口服元素锌，每日5～10 mg，疗程一般为2～3个月。常用葡萄糖酸锌、硫酸锌、醋酸锌、甘草锌、乙酰羟脯氨酸锌等，每日剂量为元素锌1 mg/kg（相当于每日葡萄糖酸锌3.5～7 mg/kg），硫酸锌1.5～3 mg/kg，醋酸锌1.5～3 mg/kg。甘草锌每包1.5 g含有元素锌4 mg，1～5岁每次半包，6～10岁每次1包，11～15岁每次1包半，均为每日2～3次口服。口服锌应该在饭前1～2小时服用。有肠病性肢端皮炎者须终生补锌，每日元素锌3 mg/kg。腹泻患儿在治疗腹泻的同时可口服元素锌，≤6个月婴儿每日10 mg，7个月至5岁每日20 mg，持续10～14日。存在高危因素的下呼吸道感染患儿，在抗生素治疗的同时可补充锌。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察食欲、生长发育、免疫功能、毛发和皮肤黏膜表现等。复查空腹血清锌浓度，餐后血清锌浓度反应试验。治疗中观察锌制剂不良反应。硫酸锌可引起恶心、呕吐、腹泻等，饭后服用可减少这些反应。如一次误服大剂量锌，可引起急性锌中毒，表现为腹痛、腹泻、呕吐，严重者惊厥、昏迷、休克，超氧化物歧化酶活性降低。慢性锌中毒表现为贫血、食欲不振、精神委靡、血清铁与血清铜下降。儿童口服锌最大可耐受剂量为每日元素锌23 mg。

2. 预后与随访　治疗后食欲在2～4周好转，异食癖消失，皮疹、口腔溃疡与脱发好转。治疗1～3个月后身长与体重增长。治疗1个月后，血清碱性磷酸酶回升，血清锌、细胞免疫恢复正常。治疗1个月无明显疗效者应查原因，治疗诱发疾病。

【治疗经验与解析】

1. 锌缺乏的补充在临床上以适量、较长时间（2～3个月）的补充效果为好，不易出现短期大剂量使用锌引起的胃肠道反应。锌过量亦会引起中毒，急性中毒的表现主要是胃肠道的症状。长期大剂量口服补锌的中毒，在临床多表现为儿童食欲改善后再度出现食欲不振，免疫功能减低。还要指出的是，锌缺乏和锌过量中毒都会影响到免疫功能，造成免疫力的降低。

2. 长期过量补锌可抑制铜的吸收而造成贫血、食欲不振、生长延迟等中毒表现。因此，在预防性服药时，仅对可能发生缺锌的儿童如早产儿、人工喂养的婴儿、患反复呼吸道感染、营养不良或长期腹泻儿童、手术后恢复期或生长发育过快等小儿适当补充锌。

第十四节　碘缺乏症

碘缺乏症（iodine deficiency）是由于碘摄入不足使甲状腺素合成障碍，从而影响生长发育的营养障碍性疾病。食物和饮水中缺碘是其根本原因。我国大部分地区缺碘，但本病多见于内陆山区、边远牧区。缺碘的临床表现的轻重取决于缺碘的程度、持续时间以及患病的年龄。碘缺乏可导致甲状腺功能减低症，主要危害是影响脑发育，导致儿童智力损害和体格发育障碍。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 出生后居住于地方性甲状腺肿病流行区。

2. 新生儿甲状腺功能低下，或儿童地方性甲状腺肿、地方性甲状腺功能减低症，或单纯性聋哑、智能迟缓、听力障碍、常伴有体格生长落后。

3. 血清甲状腺素（T_3、T_4）或游离 T_3、T_4 明显降低，而促甲状腺素（TSH）增高。

4. X 线检查骨龄延迟。

5. 尿碘＜25 μg/g 肌酐。

具备上述第 1～4 项可临床诊断本病，同时具备第 5 项可确诊本病。

（二）亚临床型碘缺乏症诊断标准

1. 必备条件　① 出生后居住于低碘地方性甲状腺肿病流行区。② 有智能发育障碍，表现为轻度智能迟缓。

2. 辅助条件

（1）神经系统障碍：① 轻度听力障碍（电测听有高频或低频异常）；② 极轻度语言障碍；③ 精神运动发育障碍。

（2）甲状腺功能障碍：① 极轻度体格发育障碍；② 极轻度骨龄发育落后；③ 甲状腺功能低下（T_3、T_4降低，TSH 增高）。

具备上述必备条件，并具备辅助条件中神经系统障碍或甲状腺功能障碍中的任何 1 项或 1 项以上，同时排除其他影响骨龄和体格发育的因素如营养不良、锌缺乏症、中耳炎（听力障碍）、生长激素缺乏症等，可诊断为亚临床型碘缺乏症。

【治疗方案】

（一）一般治疗　常采用饮食疗法，平时应鼓励多吃含碘丰富的食品，如海带、紫菜、鲜海贝、干贝、淡菜、海蜇等。正常人每日碘供给量为：＜6 个月 40 μg，

7～12 个月 50 μg，1～7 岁 70 μg，7～12 岁 120 μg，＞13 岁 150 μg，孕妇及乳母 200 μg。应食用加碘盐(按每千克食盐加碘酸钾和碘化钾 35±15 mg)。加碘盐存放的容器应加盖，放在干燥、避光、避高温之处。在菜起锅时放加碘盐，不要用碘盐爆锅、长炖、久煮，否则加碘盐易挥发掉。

（二）药物治疗

1. 碘剂　主要用于缺碘所引起的弥漫型重度甲状腺肿大且病程短者。复方碘溶液每日 1～2 滴(约含碘 3.5 mg)；碘化钾(钠)每日 10～15 mg，连服 2 周为 1 个疗程，两个疗程之间停药 3 个月，反复治疗 1 年。长期大量应用需注意甲状腺功能亢进的发生。

2. 左甲状腺素钠　具体应用参见“先天性甲状腺功能减低症”一节。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察食欲、精神状况、黄疸情况，体重、身高和头围增长情况，大运动、精细运动、语言能力、认知能力和与人交往能力发展情况。对伴有结节性甲状腺肿的患儿，要观察甲状腺的变化。复查尿碘、骨龄、甲状腺功能。

2. 预后与随访　应用碘剂后弥漫性重度甲状腺肿大者甲状腺缩小，补充甲状腺片 2～3 周，患儿食欲增加，语言和活动增加，便秘改善，尿量增加，患儿血 T_3、T_4、TSH 恢复正常。病情好转以后每 3 个月随访 1 次，2 岁以后减为每 6 个月 1 次，观察 T_3、T_4、TSH 变化、生长发育曲线、骨龄、智商等，并随时调整维持用药的剂量。

【治疗经验与解析】　对于缺碘并有结节性甲状腺肿的患者，碘剂应慎用，有发生碘性甲状腺功能亢进症的危险。其表现为食欲亢进、肌无力、体重减轻、怕热、心悸等，突眼不明显，一般表现不重，但如果患者原有器质性心脏病，就有一定危险性。近年来，我国广泛应用碘化食盐后，目前明显的碘缺乏已较少见，相反，碘性甲状腺功能亢进症的发病率上升。因此，缺碘性疾病的补碘应在随访中调整维持用药的剂量，防止过量。

（秦　锐　吴升华）

第二章

新生儿与新生儿疾病

第一节　早产儿

早产儿(preterm infant)又称未成熟儿(premature infant),是指胎龄不足 37 周(<259 日)出生的新生儿。母亲孕期疾病、外伤、生殖器畸形、过度劳累、母亲<20 岁、胎盘异常、多胎、胎儿畸形等是引起早产的原因。绝大多数早产儿出生体重<2 500 g,身长<45 cm,各器官形态和生理功能尚不成熟,故生活能力较弱,患病率、死亡率均较高。胎龄越小、体重越低,患病率、死亡率越高。

【诊断标准】

1. 胎龄满 28 周至未满 37 周出生的新生儿。

2. 胎龄不详者,在其生后 48 小时内通过胎龄评估法判断胎龄周数,胎龄周数=总分+27。

(1) 足底纹理:无为 0 分,前半部红痕不明显为 1 分;前半部红痕明显但褶痕<前 1/3 为 2 分;褶痕>前 2/3 为 3 分;明显深的褶痕>前 2/3 为 4 分。

(2) 乳头形成:难认或无乳晕为 0 分;乳晕可见,淡而平,直径<0. 75 cm 为 1 分;乳晕呈点状,边缘突起,直径<0. 75 cm 为 2 分;乳晕呈点状,边缘突起,直径>0. 75 cm 为 3 分。

(3) 指甲:未达指尖为 1 分;已达指尖为 2 分;超过指尖为 3 分。

(4) 皮肤组织:很薄,胶冻状为 0 分;薄而光滑为 1 分;光滑,中等厚度,表皮皱褶翘起为 2 分;稍厚,表皮皱褶翘起以手足最明显为 3 分;厚,羊皮纸样,皱褶深浅不一为 4 分。

【治疗方案】　主要引自中华医学会儿科学分会新生儿学组 2006 年《早产儿管理指南》、2009 年《早产儿/低出生体重儿喂养建议》和 2006 年《中国新生儿营养支持临床应用指南》。

(一) 出生前和出生时处理

1. 了解病史　对可能发生早产者,了解孕母和胎儿情况、早产的可能原因、是否完成对胎儿促肺成熟的预防,评估分娩时可能发生的情况,作好出生时的处理准备。

2. 积极复苏　对窒息儿出生时要积极复苏,参见"新生儿窒息"一节。复苏后要评估全身状况。

(二)保暖　产房温度保持在27～28℃。出生后迅速将胎儿全身擦干,放在预热的自控式辐射式开放抢救台或棉毯中,尽量不让胎儿裸露,在复苏处理后尽快放入预热的暖箱中。根据不同体重与日龄,选择暖箱的适中温度(表2-1、表2-2),暖箱的相对湿度为60%～80%,胎龄和出生体重越低者,适中温度应接近早产儿体温,相对湿度要高一些。每4～6小时测体温一次,使体温保持恒定,即腹壁皮肤温度36.5℃左右,肛温36.5～37.5℃。各种操作尽量在暖箱中进行,如需要暂时离开暖箱亦应注意保暖。对出生体重>2 000 g的早产儿,也可放在开放式辐射式保暖床并盖以塑料薄膜进行保暖。

表2-1　不同出生体重新生儿的适中温度

出生体重(kg)	暖箱温度			
	35℃	34℃	33℃	32℃
1.0	初生10日内 →	10日以后 →	3周以后 →	5周以后
1.5	—	初生10日内 →	10日以后 →	4周以后
2.0	—	初生2日内 →	2日以后 →	3周以后
>2.5	—	—	初生2日内 →	2日以后

表2-2　超低出生体重(<1 000 g)早产儿暖箱温度和湿度

日龄(日)	1～10	11～20	21～30	31～40
温度(℃)	35	34	33	32
湿度(%)	100	90	80	70

(三)呼吸管理

1. 一般吸氧　包括头罩吸氧、鼻导管吸氧和暖箱吸氧。如吸室内空气时,经皮血氧饱和度≤85%～87%并有呼吸困难者,应给予吸氧。要尽可能采用有空气与氧气混合的气源,头罩吸氧总流量为4～6升/分。对日龄较大的早产儿可用鼻导管吸氧,氧流量0.5升/分左右。早产儿吸氧必须监测经皮血氧饱和度,严格控制吸入氧浓度,根据经皮血氧饱和度或血气检测调整吸入氧浓度,一般将经皮血氧饱和度维持在88%～93%即可,不宜高于95%。

2. 持续气道正压呼吸(CPAP)　对有呼吸困难的轻度或早期新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)、湿肺、感染性肺炎及呼吸暂停等病例,可使用鼻塞CPAP。CPAP压力以4～6 cmH_2O (1 cmH_2O=0.098 kPa)为宜,吸入氧浓度根据经皮血氧饱和度尽快调整至<0.4。及时使用CPAP可减少机械通气的使用。

3. 机械通气　如用CPAP后病情仍继续加重、$PaCO_2$ > 60～70 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)、PaO_2 < 50 mmHg,则改用机械通气。一般先用常频机械通气,根据病情和血气分析调节呼吸机参数。如常频机械通气效果不理想,可使

用高频机械通气。

4. 肺表面活性物质(PS)的应用　① 给药时机：对诊断或疑诊 NRDS 者应给 PS 治疗，要早期给药，一旦出现呼吸困难、呻吟即可给药，不必等到 X 线出现典型 NRDS 改变才给药。② 剂量与次数：剂量每次 100 mg/kg 左右，对重症病例给药剂量可以适当加大，200 mg/kg。给药次数根据病情需要而定，如吸入氧浓度>0.4或平均气道压>0.78 kPa (8 cmH_2O)，可考虑重复给药，有些重症病例需给 2～3 次。对轻度和早期 NRDS 可采用 PS+CPAP 方法，即先给 PS，然后拔除气管插管，用鼻塞 CPAP 维持。③ 方法：PS 有 2 种剂型，干粉剂和混悬剂，均须冷冻保存，干粉剂用前加生理盐水摇匀，混悬剂用前解冻摇匀，可放在暖箱中预热。用 PS 前先给患儿清理呼吸道，然后将 PS 经气管插管注入肺内。④ 预防用药：对胎龄≤28 周和出生体重≤1 000 g 的早产儿，出生时可考虑给 PS 预防，在复苏后经气管插管给药，给 1 次，剂量 100 mg/kg。

5. 呼吸暂停的防治　① 加强监护：包括仪器监护，密切观察病情。将患儿头部放在中线位置，颈部姿势自然，置轻度伸仰位以减少上呼吸道梗阻。② 刺激呼吸：发生呼吸暂停时予托背、弹足底，出现青紫需气囊给氧。③ 药物治疗：氨茶碱负荷量为 4～6 mg/kg，静脉滴注，12 小时后给维持量，每次 2 mg/kg，每日 2～3 次，保持血药浓度在 5～15 μg/ml，疗程 5～7 日。氨茶碱缺点是半衰期短需多次给药，不良反应较多，有烦躁、心动过速、惊厥、胃肠道出血、喂养不耐受、尿量过多、脱水及高血糖等。或应用枸橼酸咖啡因，半衰期较长，不良反应较少，脂溶性高，透过血脑屏障快。负荷量 20 mg/kg(相当于咖啡因 10 mg/kg)，24 小时后给维持量 5 mg/kg，每日 1 次静脉滴注，使血药浓度维持在 10～20 μg/ml。纳洛酮主要用于母亲产前 4～6 小时用过麻醉剂如哌替啶者(母亲吸毒者禁用纳洛酮)，或经氨茶碱治疗后效果不理想者，剂量 0.1 mg/kg 静脉滴注，必要时 4～6 小时重复使用。④ 其他治疗：频发的阻塞性或混合性呼吸暂停，可使用鼻塞 CPAP。使用 CPAP 后呼吸暂停仍频繁发生者需用机械通气，呼吸机参数一般不需要很高。继发性呼吸暂停者应积极治疗原发病。

6. 支气管肺发育不良(BPD)的防治　① 呼吸支持：BPD 患儿对呼吸机和吸氧产生依赖，要以尽可能低的平均气道压力和吸入氧浓度，维持血气指标基本正常，争取尽早撤离呼吸机。② 限制液体量：BPD 的发生与液体量过多、肺水肿有关，应限制液体入量。一般每日 100～120 ml/kg。可使用利尿剂，但利尿剂易引起电解质紊乱，剂量宜小。可用氢氯噻嗪(双氢克尿噻)，每日 0.5 mg/kg 和螺内酯(安体舒通)，每日 1 mg/kg 口服，或呋塞米每次 0.5 mg/kg，每日 1 次静脉滴注。③ 糖皮质激素：治疗 BPD 有一定疗效，但不良反应较多，不常规使用激素治疗或预防 BPD。对严重病例可适当使用，以气道局部雾化布地奈德为宜，50 μg/次，每日 2 次，疗程 1 周。④ 抗感染：BPD 患儿常并发肺部感染，应多做痰培养，根据药敏结果选用抗生素。⑤ 营养支持：给足够的热量，每日 100～120 kcal/kg，需及时补充微量元素和维生素。

（四）动脉导管开放(PDA)的治疗　早产儿 PDA 发生率较高，尤其是胎龄较小者。如 PDA 分流量较大可发生心功能不全，使病情加重，出现呼吸困难、青紫、心率>160 次/分、肝大，心前区出现收缩期或收缩舒张期连续杂音，可采用心脏超声检查确定诊断。对合并心功能不全的 PDA 应给予治疗。

1. 限制液体量　一般每日 80～100 ml/kg。

2. 吲哚美辛　日龄 0～7 日者首剂 0.2 mg/kg，第 2、3 剂 0.1 mg/kg，每剂间隔 12～24 小时，大于 7 日者 3 次剂量均为 0.2 mg/kg。一般静脉滴注，也可口服或栓剂灌肠。日龄小于 7 日者疗效较好。不良反应有肾功能损害、尿量减少、出血倾向、黄疸加重、血钠降低、血钾升高等。

3. 布洛芬　如考虑吲哚美辛不良反应较多，也可使用布洛芬。首剂 10 mg/kg，第 2、3 剂每次 5 mg/kg，每剂间隔时间 24 小时，一般静脉滴注，也可口服。布洛芬对肾脏的不良反应较吲哚美辛少。

4. 手术治疗　若药物使用 2 个疗程还不能关闭动脉导管，并严重影响心肺功能时，可考虑手术结扎。

（五）早产儿脑损伤的防治

1. 颅内出血　主要表现为室管膜下脑室内出血。预防措施包括维持血压稳定和血气正常、保持体温正常、避免液体输入过多过快、血渗透压过高，减少操作和搬动、保持安静。生后常规用维生素 K_1 1 mg 静脉滴注 1 次。对出生体重<1 500 g者，在生后第 3～4 日可进行床旁头颅 B 超检查，生后第 14 日和 30 日随访 B 超，以后定期随访，必要时行头颅 CT 检查。

2. 脑室周围白质软化(PVL)　PVL 与早产、缺氧缺血、机械通气、低 $PaCO_2$、低血压、产前感染等因素有关，多发生在极低或超低出生体重儿。临床症状不明显，可表现为抑制、反应淡漠、肌张力低下、喂养困难，严重者发生脑瘫。对出生体重<1 500 g 者在生后第 3～4 日可进行床旁头颅 B 超检查，在第 4 周随访 B 超，必要时行头颅 CT 或 MRI 检查。PVL 尚无有效的治疗方法，要重视预防。对已发生的早产儿 PVL，应定期随访头颅 B 超和神经行为测定，在新生儿期开始早期干预和康复治疗，尽可能减少后遗症。

（六）感染的防治

1. 诊断　早产儿感染的临床表现不典型，须密切观察病情变化，对可疑感染者应做血培养、CRP、血常规、血气分析、尿培养、胸片等检查，及时诊断并评估病情变化。对发生感染者要尽可能获得病原学资料。感染部位以败血症和肺炎为多，其他有尿路感染和中枢感染。由于早产儿常长时间住 NICU 和接受侵袭性诊疗，常发生院内感染，产超广谱 β 内酰胺酶(ESBL)细菌、真菌感染比较多见。

2. 预防　早产儿感染应以预防为主。要严格遵守消毒隔离制度，尽可能减少接触患儿，减少侵袭性操作，每次检查患儿或操作前，都必须认真洗手。各种监护治疗仪器(监护仪、呼吸机、保暖箱等)要严格消毒。加强脐部、皮肤黏膜、臀部和

会阴部的清洁和护理，清除呼吸道分泌物，对感染者应及时隔离治疗。

3. 治疗 根据病原特点和药敏结果选用抗感染药物。对革兰阳性菌感染，可选用青霉素或第一代头孢抗生素；对革兰阴性菌感染，可选用阿莫西林或第三代头孢抗生素；对产 ESBL 细菌感染，可选用加耐酶剂抗生素或碳青霉烯类抗生素。对严重感染者加强支持疗法，可使用静脉免疫球蛋白或冰冻血浆。对机械通气合并肺部感染者，应加强局部治疗和肺部物理治疗。

（七）保持血糖稳定

1. 低血糖症 不论胎龄和出生体重，凡血糖≤2.2 mmol/L(40 mg/dl)为低血糖症。早产儿出生后应常规监测血糖，每日 3～4 次，直到血糖稳定。早产儿反复发生低血糖易导致脑损伤，应积极防治：① 早期喂养：对可能发生低血糖症者生后 1 小时即开始喂 5%葡萄糖，生后 2～3 小时开始喂奶。② 静脉滴注葡萄糖：血糖≤2.2 mmol/L 不论有无症状，应给 10%葡萄糖，每分钟 6～8 mg/kg 静脉滴注。如血糖≤1.7 mmol/L (30 mg/dl)，应给 10%葡萄糖，每分钟 8～10 mg/kg 静脉滴注，维持血糖在正常范围。对反复发生或顽固性低血糖症，应积极查找病因，进行病因治疗。

2. 高血糖症 血糖≥7 mmol/L (125 mg/dl)为高血糖症。主要病因有静脉给葡萄糖浓度过高、速度过快，应激性高血糖症、药物性高血糖症。高血糖患儿可出现尿糖和渗透性利尿，甚至发生高渗性脱水，出现烦躁不安，而脱水体征不明显。治疗措施：① 监测血糖：出生数日要监测血糖，根据血糖水平调整葡萄糖输注量和速度。② 控制葡萄糖滴入速度：稀释药物用 5%葡萄糖。对可能发生应激性高血糖症者，每分钟葡萄糖滴注速度<5 mg/kg。③ 使用胰岛素：如血糖持续≥15 mmol/L (270 mg/dl)，其他治疗方法未奏效时，可应用胰岛素，开始剂量每小时 0.1 U /kg静脉滴注维持，密切监测血糖，根据血糖结果调节剂量。

（八）消化问题的处理

1. 胃食管反流的防治 早产儿易发生胃食管反流，常伴有吸入和呼吸暂停。诊断主要依据临床表现、同位素显像或食管下端 24 小时 pH 检查。治疗措施：① 体位：喂奶速度要缓慢，喂奶后多抱一会，头部和上身抬高 30°，右侧卧位。② 药物：可以使用多潘立酮、小剂量红霉素或西咪替丁。

2. 坏死性小肠结肠炎(NEC)的防治 ① 禁食：对有可能发生 NEC 的患儿可先禁食 1～2 日，观察病情的发展，计划下一步治疗。对确诊的患儿，症状轻者禁食3～5 日，重者禁食 7～10 日，大部分患儿同时需要胃肠减压。禁食期间营养和液体主要从肠外营养液补充，可以从外周静脉滴入。待腹胀、呕吐消失、肠鸣音恢复、食欲恢复，才可开始喂奶，以新鲜母乳为宜，或用早产儿配方奶。从少量开始每次 3～5 ml，逐渐缓慢加量。如胃中有积乳(可从胃管抽取积乳量大于前一次入量 1/3 量来衡量)则不加量或降至前一次量。加奶后如症状复发，需再次禁食。② 防治感染：根据细菌学检查结果选用抗生素，在未报告前可用第三代头孢抗生

素。③ 改善循环功能：NEC患儿常发生休克，多为感染性、低血容量或多脏器功能衰竭所致。需扩容，应用多巴胺和多巴酚丁胺等。④ 外科治疗：肠穿孔和严重肠坏死需要外科手术治疗，切除坏死和穿孔的肠段。要密切观察腹部体征、动态跟踪腹部X线摄片表现，并与小儿外科医师密切联系，严密观察病情发展。

（九）营养支持

1. 营养需求　① 能量摄入：生后第1日30 kcal/kg，以后每日增加10 kcal/kg，直至每日100～120 kcal/kg。初乳、强化母乳、早产儿配方奶、葡萄糖、脂肪乳剂、复方氨基酸提供热量分别为70 kcal/100 ml、80 kcal/100 ml、80 kcal/100 ml、4 kcal/g、9 kcal/g、4 kcal/g。② 脂肪、糖、蛋白质需要量按比例分配。③ 其他：同时补充维生素、微量元素及矿物质等。生后立即肌内注射维生素 K_1 1 mg，连用3日，生后第3～4日后加维生素C每日50～100 mg口服、复合维生素每日1片，10日后每日加维生素A 500～1 000 IU和维生素D 400～1 000 IU。4周后加元素铁每日2 mg/kg，出生体重<1 500 g的早产儿每日给3～4 mg/kg。同时加用维生素E每次25 mg，叶酸每次2.5 mg，每周2次。强化母乳或早产儿配方奶已经强化了多种维生素和矿物质，已喂养强化母乳或早产儿配方奶者可根据其含量，酌情减少额外补充的维生素和矿物质。

2. 喂养途径和方法　① 经口喂养：适用于吸吮、吞咽功能较好的早产儿。② 胃管喂养：适用于吸吮、吞咽功能不协调的小早产儿，包括间歇胃管法和持续胃管法。对有严重窒息者应适当延迟至出生后24小时再进行肠道内喂养。③ 十二指肠喂养：适用于胃潴留较明显和频繁胃食道反流的患儿。为防止低血糖和促进胃肠发育，提倡早喂养和微量喂养。喂养方案见表2-3。

3. 乳类选择　母乳对早产儿的免疫、营养和生理方面都更为有利，但对极低和超低出生体重儿，喂未强化人乳生长速率缓慢，需补充母乳强化剂（HMF）。HMF有粉剂和浓缩液态奶2种，含有蛋白质、矿物质和维生素，在早产儿耐受每日100 ml/kg的母乳喂养后添加。添加后的强化母乳的热卡为80～85 kcal/100 ml。对无法母乳喂养者，可选用早产儿配方奶。

表2-3　早产儿肠道内喂养方案

时间	体重≤1 000 g		体重1 001～1 500 g		体重1 501～2 000 g		体重>2 000 g	
	每次量	间隔时间	每次量	间隔时间	每次量	间隔时间	每次量	间隔时间
试喂养	1～2 ml/kg	1～2小时	2～3 ml/kg	2小时	3～4 ml/kg	2～3小时	5～10 ml/kg	3小时
早期喂养12～72小时	隔次加1 ml	2小时	隔次加1 ml	2小时	隔次加2 ml	2～3小时	隔次加5 ml	3小时

4. 增加奶量　在稳定-生长期（临床状况平稳至出院，平均体重增加≥15 g/kg），

逐渐增加奶量，每日增加量≤20 ml/kg，否则易发生喂养不耐受或坏死性小肠结肠炎。每日增加的奶量均匀分为6～8次，视耐受情况每1～2日增加1次，大多至出院时喂养量可达每日160～180 ml/kg，能量摄入为每日128～144 kcal/kg。

5. 肠道外营养　对肠道内喂养耐受性较差者，要同时辅以肠道外喂养。对不能吸吮者或因疾病不能耐受肠道内喂养者可用全静脉营养。脂肪乳剂和氨基酸用量，从每日1.0 g/kg开始，每日增加1.0 g/kg，一般最大剂量为每日3.0～3.5 g/kg。生后12～24小时即可应用氨基酸，24小时后即可应用脂肪乳剂。早产儿建议用20%脂肪乳剂，中长链混合型脂肪乳剂优于长链脂肪乳剂。当血清胆红素>170 μmol/L时，脂肪乳剂用量不宜超过每日1 g/kg，否则过多的游离脂肪酸与胆红素竞争白蛋白，诱发胆红素脑病。血浆甘油三酯>2.26 mmol/L时暂停使用脂肪乳剂，直至廓清。严重感染、严重出血倾向、出凝血指标异常、严重肝功能或肾功能不全者，慎用脂肪乳剂。严重呼吸衰竭者脂肪乳剂用量不宜超过每日2 g/kg。初始葡萄糖输入速度在超低出生体重儿、极低出生体重儿、低出生体重儿、正常出生体重儿分别为每分钟4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、8 mg/kg。按每分钟1～2 mg/kg速度逐渐增加，每分钟最大量<11～14 mg/kg。注意监测血糖。补充4种脂溶性维生素和9种水溶性维生素制剂、微量元素混合制剂。对出生体重较小的早产儿，需要较长时间肠道外营养，可通过外周静脉中心置管(PICC)输注营养液。对肠道外营养患儿可给予非营养性吸吮，防止胃肠功能萎缩。

（十）保持液体平衡　生后第1日液体需要量50～60 ml/kg，以后每日增加15 ml/kg，直至150 ml/kg。如患儿体重每日减轻超过5%或任何时候体重减轻超过15%，每小时尿量≤0.5 ml/kg超过8小时，需增加液体量。

（十一）早产儿贫血的防治　早产儿贫血包括急性贫血和慢性贫血。急性贫血通常为失血所致，慢性贫血常发生在生后2～3周，早产儿贫血较重者可影响生长发育，应积极防治。

1. 促进胎盘-胎儿输血　如有可能，在分娩时将新生儿置于低于母亲的位置，延迟断脐带至少30～40秒(<3分钟)，可增加8%～24%的血容量。

2. 减少医源性失血　早产儿需做许多检查，取血标本，但应尽量减少抽血量，并每日记录取血量，要积极推广微量血或经皮检查方法。

3. 药物治疗　对慢性贫血可使用重组促红细胞生成素(EPO)，每次250 IU /kg，每周3次皮下注射或静脉滴注，疗程4～6周。但使用EPO仅减少输血次数，不能避免输血。在使用EPO的同时，可给维生素E每日10 mg，分2次口服。1周后再给铁剂，先用元素铁每日2 mg /kg，分2次口服，每周增加每日2 mg/kg，至每日6 mg/ kg维持。

4. 输血　对急性贫血，如失血量超过血容量的10%或出现休克表现，应及时输血。对慢性贫血，如血红蛋白<80～90 g/L，并出现以下情况者需输血：胎龄小于30周、安静时呼吸增快>50次/分、心率加快>160次/分、进食易疲劳、呼吸暂

停、每日体重增加＜25 g、血乳酸＞118 mmol/L。一般输浓缩红细胞，输血量每次10～15 ml/kg。

（十二）早产儿黄疸的治疗

1. 早期黄疸的防治　早产儿黄疸易发生胆红素脑病，应根据不同胎龄和出生体重、不同日龄所达到的总胆红素值，决定治疗方法，选择光疗或换血疗法，参见表2－4。

表2－4　不同胎龄/出生体重早产儿黄疸干预推荐方案（总胆红素 μmol/L）

胎龄/出生体重	出生～24小时		24～48小时		48～72小时	
	光疗	换血	光疗	换血	光疗	换血
＜28周/＜1 000 g	≥17～86	≥86～120	≥86～120	≥120～154	≥120	≥154～171
28～31周/1 000～1 500 g	≥17～103	≥86～154	≥103～154	≥137～222	≥154	≥188～257
32～34周/1 501～2 000 g	≥17～103	≥86～171	≥103～171	≥171～257	≥171～205	≥257～291
35～36周/2 001～2 500 g	≥17～120	≥86～188	≥120～205	≥205～291	≥205～239	≥274～308

2. 早产儿胆汁淤滞综合征的防治　由于早产、肠道外营养、感染等因素，一些较小的早产儿易发生胆汁淤滞综合征，常在生后3～4周开始出现阻塞性黄疸，直接胆红素显著升高。防治措施包括尽可能早期肠内喂养、减少肠道外营养的剂量和时间、防治感染、口服或静脉使用利胆中药。

（十三）早产儿视网膜病（ROP）的防治　由于早产儿视网膜发育未成熟，ROP发生率较高，其防治主要有以下3个方面。

1. 积极预防　① 要积极治疗早产儿各种合并症，减少对氧的需要。② 合理用氧。如必须吸氧要严格控制吸入氧浓度和持续时间，监测经皮血氧饱和度，不宜超过95%，避免血氧分压波动过大。

2. 早期诊断　由熟练的眼科医师进行ROP筛查。① 筛查对象：出生体重＜2 000 g的早产儿，不论是否吸过氧都应列为筛查对象。对发生严重合并症、长时间高浓度吸氧者，应重点筛查。② 筛查时机：生后第4周或矫正胎龄32周开始。③ 筛查方法：用间接检眼镜或眼底数码相机检查眼底。④ 随访：根据第1次检查结果决定随访及治疗方案（表2－5），随访工作应由新生儿医师与眼科医师共同合作。

表2－5　早产儿ROP眼底筛查及处理措施

眼底检查发现	应采取的处理措施
无ROP病变	隔周随访1次，直至矫正胎龄42周

续　表

眼底检查发现	应采取的处理措施
Ⅰ期病变	隔周随访1次，直至病变退行消失
Ⅱ期病变	隔周随访1次，直至病变退行消失
Ⅲ期阈值前病变	考虑激光或冷凝治疗
Ⅲ期阈值病变	应在72小时内行激光或冷凝治疗
Ⅳ期病变	玻璃体切除术，巩膜环扎手术
Ⅴ期病变	玻璃体切除术

3. 早期治疗　Ⅰ、Ⅱ期为早期ROP，以密切观察为主；Ⅲ期ROP是早期治疗的关键，对Ⅲ期阈值病变，在72 h内行激光治疗。

（十四）听力筛查　早产儿易发生许多并发症，如缺氧、黄疸、酸中毒、低碳酸血症、感染等，需机械通气、长时间在NICU监护治疗，这些因素可促使发生听力障碍。因此，对早产儿应常规应用耳声发射进行听力筛查。生后3日、30日各查1次，如筛查未通过，需做脑干诱发电位检查，做到早期发现早期治疗。

（十五）积极护理

1. 环境舒适　灯光柔和，在保暖箱上盖深颜色的小被单，减少光线刺激，同时要减少噪音。

2. 减少不良刺激　尽量减少不必要的操作，必需的操作尽量集中在一起进行。

3. 消毒隔离　严格消毒各种仪器，各种操作要严格无菌。

4. 仔细观察　每小时记录1次病情变化。

5. 严密监护　随时监护经皮血氧饱和度、心率、呼吸、血压、血气分析、电解质等。

6. 发育护理措施　对早产儿还要采取一些积极的发育护理措施，促进发育，减少后遗症发生率，如肌肤抚触、被动运动操、视觉听觉刺激等。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　对于各种疾病治疗的疗效观察内容参见相应疾病章节。生长评价指标包括体重、身长和头围。早产儿在2岁以内，将其月（年）龄经过校正后（自足月即胎龄40周起计算），再与足月儿的生长标准进行比较来确定其实际生长水平。在住院期间每日体重增加≥15 g/kg，身长每周增加>1 cm，头围每周增加>0.5～1 cm为正常。

2. 出院指标　① 体重≥2 000 g并以每日≥15 g/kg的速度稳定增长；② 完全经口喂养；③ 在室温中体温和各项生命体征维持稳定。

3. 出院后随访　第1年的前半年应每1～2个月随访1次，后半年应每2个

月随访1次,1～2岁每3个月随访1次。随访的重点为神经系统及生长发育指标的评估;做行为测试、头颅B超或CT、脑电图等检查。眼底筛查和听力筛查如上述。出院时如有生化异常应在出院后1个月复查。随访过程中发现问题,应及时将患儿转给相关科室采取干预措施。出院后追赶性生长表现在1岁以内,尤其是前半年。校正月龄6个月以内的理想体重增长水平应在同月龄标准的第50百分位以上。

4. 出院后强化营养　出院后至矫正年龄3个月至1岁,根据个体情况,继续强化营养,以满足其正常生长和追赶性生长两方面的需求。应用强化母乳、早产儿配方奶和早产儿出院后配方奶。继续强化营养对象:① 极低(<1 500 g)或超低出生体重(<1 000 g)儿;② 有宫内外生长迟缓表现;③ 出生后病情危重、并发症多;④ 出生体重<2 000 g而住院期间纯母乳喂养者;⑤ 完全肠外营养>4周;⑥ 出院前体重增长不满意,即每日<15 g/kg。

【治疗经验与解析】

1. 肠内早期喂养有助于促进胃肠动力的成熟、提高对喂养的耐受性,或有助于尽早从肠外营养过渡到经口喂养。因此,目前对极低或超低出生体重的早产儿,或病情较危重的早产儿在转变期(生后7日内),在采用静脉营养的同时,加用肠内微量喂养(MEN),将每日<10～20 ml/kg的奶量均匀分为6～8次,用母乳或早产儿配方奶喂养,不必稀释。如能耐受则逐渐加量,在5～7日内,或转变期结束时,加至每日20 ml/kg。对于吸吮、吞咽不协调者可进行管饲。常用间断喂养和持续喂养两种管饲方法,前者是胃肠道相对健康的早产儿的最佳喂养方法,而对那些不能耐受间断喂养、严重胃食道反流的早产儿可用持续滴注喂养。动物实验还显示长期管饲而缺乏吸吮训练,可出现胃排空延迟和胃肠动力障碍。因此,对那些需长期管饲喂养的早产儿,给予非营养性吸吮(NNS),即在管饲奶的同时给患儿吸吮安慰奶嘴来刺激口腔感觉神经,促进吸吮反射成熟和胃肠道激素的释放,促进胃肠道发育和缩短过渡到经口喂养的时间。

2. 对于低出生体重早产儿,尤其是极低出生体重早产儿,保暖极为重要。环境温度的剧烈变化可增加其患病率和死亡率。极低出生体重早产儿不应过早出暖箱,尤其是在秋冬季节。一般在体重≥1 800 g才能出暖箱。并观察在一般室温中能否保持体温正常,生命体征稳定。遇到秋冬寒冷季节,出暖箱时间要推延。

3. 早产儿易出现呼吸暂停,临床上常用氨茶碱治疗。但对于反复出现呼吸暂停的早产儿,也需考虑氨茶碱用药后的不良反应。因氨茶碱能引起食道下括约肌松弛,导致胃食管反流,临床上可出现反复呼吸暂停,甚至出现窒息或猝死,应加以注意。

第二节　新生儿窒息

新生儿窒息(asphyxia of newborn)是指出生后1分钟内无自主呼吸或尚未建

立规律呼吸，或出生时无窒息但数分钟后出现呼吸抑制所导致的低氧血症和混合性酸中毒的临床症候群。凡能造成胎儿或新生儿缺氧的各种因素均可引起窒息，如孕母疾病、分娩前用药、胎盘异常、脐带异常、胎儿异常、分娩异常等。

【诊断标准】

1. 胎儿宫内窒息　① 早期胎动增加，胎心率≥160次/分；② 晚期胎动减少（<20次/12小时），甚至消失，胎心率<100次/分；③ 羊水混有胎粪。

2. 新生儿窒息(引自美国儿科学会1996年标准)　① 脐动脉血显示严重代谢性酸中毒或混合性酸中毒，pH<7；② Apgar评分0～3分，并持续>5分钟；③ 有神经系统表现如惊厥、昏迷或肌张力低；④ 多脏器损害。

3. 国内分度诊断　① 轻度窒息：生后1分钟Apgar评分4～7分。② 重度窒息：生后1分钟Apgar评分0～3分。

【治疗方案】

引自2011年中国新生儿复苏项目专家组的《新生儿复苏指南》。

（一）复苏原则与步骤

1. ABCDE复苏原则　A(airway)为清除呼吸道分泌物，保持气道的通畅，这是复苏成败的关键。B(breathing)为建立呼吸，进行有效通气。C(circulation)为保证足够的心搏出量，建立有效的血循环。D(drugs)为酌情应用药物以改善心脏功能，增加组织灌流和恢复酸碱平衡。E(evaluation或environment)为评估和保暖，贯穿于整个复苏过程中。

2. 复苏步骤　在ABCDE的复苏原则下，新生儿复苏可分为4个步骤：① 快速评估和初步复苏；② 正压通气和氧饱和度监测；③ 气管插管正压通气和胸外按压；④ 药物和(或)扩容。

（二）复苏基本程序　遵循评估→决策→采取措施→再评估→再决策→再采取措施，如此循环往复，直至完成复苏。评估3个主要体征：呼吸、心率、氧饱和度。通过评估这三个体征中的每一项来确定每一步骤是否有效。其中心率对于决定进入下一步骤是最重要的。新生儿窒息复苏具体流程见治疗程序。

（三）复苏的步骤

1. 快速评估　出生后立即用几秒钟的时间快速评估4项指标：① 足月吗？② 羊水清吗？ ③ 有哭声或呼吸吗？ ④ 肌张力好吗？ 如以上4项中有1项为“否”，则进行以下初步复苏。

2. 初步复苏

(1) 保暖：将新生儿放在辐射保暖台上或因地制宜采取保温措施，如用预热的毯子裹住新生儿以减少热量散失等。有条件的医疗单位对体重<1 500 g的极低出生体重儿，可将其头部以下躯体和四肢放在清洁的塑料袋内，或盖以塑料薄膜置于辐射保暖台上，摆好体位后继续初步复苏的其他步骤。另外，要注意保暖温度不能过高，以防引发呼吸抑制。

(2) 体位:置新生儿头轻度仰伸位(鼻吸气位)。

(3) 吸引:在肩娩出前助产者用手将新生儿的口咽、鼻中的分泌物挤出。娩出后,用吸球或吸管(12 F 或 14 F)先口咽后鼻清理分泌物。过度用力吸引可能导致喉痉挛和迷走神经性的心动过缓并使自主呼吸出现延迟。应限制吸管的深度和吸引时间(10 秒),吸引器的负压不超过 100 mmHg(13.3 kPa)。羊水胎粪污染时的处理:当羊水有胎粪污染时,无论胎粪是稠或稀,初生儿一娩出先评估新生儿有无活力:新生儿有活力时,继续初步复苏;如无活力,采用胎粪吸引管进行气管内吸引(见治疗程序)。有活力的定义:① 呼吸规则或哭声响亮;② 肌张力好;③ 心率≥100 次/分。这 3 项中如有 1 项不好为无活力。

(4) 擦干:快速擦干全身,拿掉湿毛巾。

(5) 刺激:用手拍打或手指轻弹新生儿的足底或摩擦背部 2 次以诱发自主呼吸,如这些努力无效表明新生儿处于继发性呼吸暂停,需要正压通气。

有关用氧的推荐:建议县以上医疗单位创造条件在产房添置空气-氧混合仪以及脉搏氧饱和度仪。无论足月儿或早产儿,正压通气均要在氧饱和度仪的监测指导下进行。足月儿可以用空气进行复苏,早产儿开始给 30%~40%的氧,用空气一氧混合仪根据氧饱和度调整给氧浓度,使氧饱和度达到目标值(生后应用导管前的氧饱和度标准:1 分钟 60%~65%,2 分钟 65%~70%,3 分钟 70%~75%,4 分钟 75%~80%,5 分钟 80%~85%,6 分钟 85%~90%)。如暂时无空气-氧混合仪可用接上氧源的自动充气式气囊去除储氧袋(氧浓度为 40%)进行正压通气。如果有效通气 90 秒心率不增加或氧饱和度增加不满意,应当考虑氧浓度提高到 100%。脉搏氧饱和度仪的传感器应放在导管前位置(即右上肢,通常是手腕或手掌的中间表面)。在传感器与仪器连接前,先将传感器与婴儿连接有助于最迅速地获得信号。

3. 正压通气　新生儿复苏成功的关键是建立充分的正压通气。

(1) 指征:① 呼吸暂停或喘息样呼吸。② 心率<100 次/分。

(2) 气囊面罩正压通气:① 通气压力需要 20~25 cmH_2O(1 cmH_2O=0.098 kPa),少数病情严重的初生儿可用 2~3 次 30~40 cmH_2O 压力通气,以后通气压力维持在 20 cmH_2O。② 频率 40~60 次/分(胸外按压时为 30 次/分)。③ 有效的正压通气应显示心率迅速增快,由心率、胸廓起伏、呼吸音及氧饱和度来评价。④ 如正压通气达不到有效通气,需检查面罩和面部之间的密闭性,是否有气道阻塞(可调整头位,清除分泌物,使新生儿的口张开)或气囊是否漏气。面罩型号应正好封住口鼻,但不能盖住眼睛或超过下颌。⑤ 经 30 秒充分正压通气后,如有自主呼吸,且心率≥100 次/分,可逐步减少并停止正压通气。如自主呼吸不充分,或心率<100 次/分,须继续用气囊面罩或气管插管施行正压通气,并检查及矫正通气操作。如心率<60 次/分,气管插管正压通气并开始胸外按压。⑥ 持续气囊面罩正压通气(>2 分钟)可产生胃充盈,应常规经口插入 8 F 胃管,用注射器抽气并保持胃管远端处于开放状态。⑦ 国内使用的新生儿复苏囊为自动充气式

气囊(250 ml),使用前要检查减压阀。有条件最好配备压力表。自动充气式气囊不能用于常压给氧。

(3) T-组合复苏器(T-Picec 复苏器):是一种由气流控制和压力限制的机械装置。本指南推荐县以上医疗单位尤其是三级医院需要使用或创造条件使用 T-组合复苏器,尤其对早产儿的复苏更能提高效率和安全性。① 指征:用于足月儿和早产儿正压通气。② 用法:需接上压缩气源,氧气由 T-组合复苏器的新生儿气体出口经一个管道输送到新生儿端,与面罩相连使与口鼻密封或与气管导管相连。预先设定吸气峰压(PIP)20～25 cmH_2O、呼气末正压(PEEP)5 cmH_2O、最大气道压(安全压)30～40 cmH_2O。操作者用拇指或示指关闭或打开 T 形管的开口,控制呼吸频率及吸气时间。使氧气直接流入新生儿气道。由于提供恒定一致的 PEEP 及 PIP,维持功能残气量,更适合早产儿复苏时正压通气的需要。本装置容易操作、使用灵活、压力输出安全正确及操作者不易疲劳。

4. 喉镜下经口气管插管

(1) 气管插管的指征:① 需要气管内吸引清除胎粪时。② 气囊面罩正压通气无效或要延长时。③ 胸外按压时。④ 经气管注入药物时。⑤ 特殊复苏情况,如先天性膈疝或超低出生体重儿。

(2) 准备:进行气管插管必需的器械和用品应保存在一起,在每个产房、手术室、新生儿室和急救室应随时备用。常用的气管导管为上下直径一致的直管(无管肩)、不透射线和有厘米刻度。如使用金属管芯,不可超过管端。表 2-6 提供了气管导管型号和插入深度的选择方法。

表 2-6　不同体重新生儿气管导管型号和插入深度的选择

体　重	导管内径	上唇至气管导管管端的距离
≤1 000 g	2.5 mm	6～7 cm
1 001～2 000 g	3.0 mm	7～8 cm
2 001～3 000 g	3.5 mm	8～9 cm
>3 000 g	4.0 mm	9～10 cm

(3) 方法:① 左手持喉镜,使用带直镜片(早产儿用 0 号,足月儿用 1 号)的喉镜进行经口气管插管。将喉镜夹在拇指与前 3 个手指间,镜片朝前。小指靠在新生儿颏部提供稳定性。喉镜镜片应沿着舌面右边滑入,将舌头推至口腔左边,推进镜片直至其顶端达会厌软骨谷。② 暴露声门:采用一抬一压手法,轻轻抬起镜片,上抬时需将整个镜片平行朝镜柄方向移动使会厌软骨抬起,即可暴露声门和声带。如未完全暴露,操作者用自己的小指或由助手的示指向下稍用力压环状软骨使气管下移有助于看到声门。在暴露声门时不可上撬镜片顶端来抬起镜片。③ 插入有金属管芯的气管导管,将管端置于声门与气管隆凸之间,接近气管中点。④ 整个操作要求在 20 秒内完成。插入导管时,如声带关闭,可采用 Hemlish 手

法，助手用右手示、中两指在胸外按压的部位向脊柱方向快速按压 1 次促使呼气产生，声门就会张开。

(4) 胎粪吸引管的使用：施行气管内吸引胎粪时，将胎粪吸引管直接连接气管导管，以清除气管内残留的胎粪。吸引时复苏者用右手示指将气管导管固定在新生儿的上腭，左手示指按压胎粪吸引管的手控口使其产生负压，边退气管导管边吸引，3～5 秒将气管导管撤出。必要时可重复插管再吸引。

(5) 判断导管管端位于气管中点的常用方法：① 声带线法(导管声带线与声带水平吻合)。② 胸骨上切迹摸管法：操作者或助手的小指尖垂直置于胸骨上切迹，当导管在气管内前进中小指尖触摸到管端示管端已达气管中点。③ 体重法：体重 1 000 g、2 000 g、3 000 g 的唇-端距离(上唇至气管导管管端的距离)分别为 6～7 cm、7～8 cm、8～9 cm。头位改变会影响插入深度。

(6) 确定导管位置正确的方法：① 胸廓起伏对称。② 听诊双肺呼吸音一致，尤其是腋下，且胃部无呼吸音。③ 无胃部扩张。④ 呼气时导管内有雾气。⑤ 心率、肤色和新生儿反应好转。⑥ 有条件可使用呼出 CO_2 检测器，可有效确定有自主循环的新生儿气管插管位置是否正确。

5. 喉罩气道　喉罩气道是一个用于正压通气的气道装置。

(1) 指征：① 新生儿复苏时如气囊-面罩通气无效，气管插管失败或不可行时喉罩气道能提供有效的正压通气。② 小下颌或相对大的舌如 Robin 综合征和唐氏综合征。③ 体重≥2 000 g。

(2) 方法：喉罩气道由一个可扩张的软椭圆形边圈(喉罩)与弯曲的气道导管连接而成。弯曲的喉罩越过舌得到比面罩更有效的双肺通气。采用“盲插”法，用示指将喉罩顶部向硬腭侧插入新生儿口腔，并沿其硬腭将喉罩安放在声门上方，经向喉罩边圈注入空气 2～3 ml 后，扩张的喉罩覆盖喉口并使边圈与咽下区的轮廓一致。该气道导管有一个 15 mm 接管口可连接复苏囊或呼吸器进行正压通气。

6. 胸外按压

(1) 指征：充分正压通气 30 秒后心率＜60 次/分。在正压通气同时须进行胸外按压。

(2) 方法：应在新生儿两乳头连线中点的下方，即胸骨体下 1/3 进行按压：① 拇指法：双手拇指端压胸骨，根据新生儿体型不同，双拇指重叠或并列，双手环抱胸廓支撑背部。此法不易疲劳，能较好地控制压下深度并有较好的增强心脏收缩和冠状动脉灌流的效果。② 双指法：右手示、中两个手指尖放在胸骨上，左手支撑背部。其优点是不受患儿体型大小及操作者手大小的限制。按压深度约为前后胸直径的 1/3，产生可触及脉搏的效果。按压和放松的比例为按压时间稍短于放松时间，放松时拇指或其他手指应不离开胸壁。

(3) 胸外按压和正压通气需默契配合：需要胸外按压时，应气管插管进行正压通气。因为通气的损害几乎总是新生儿窒息的首要原因，因此胸外按压和正压通气的比例应为 3∶1，即 90 次/分按压和 30 次/分呼吸，达到每分钟约 120 个动作。

因此，每个动作约1/2秒，2秒内3次胸外按压加1次正压通气。30秒重新评估心率，如心率仍<60次/分，除继续胸外按压外，考虑使用肾上腺素。

7. 药物　在新生儿复苏时，很少需要用药。新生儿心动过缓通常是因为肺部充盈不充分或严重缺氧，而纠正心动过缓的最重要步骤是充分的正压通气。

(1) 肾上腺素：① 指征：心搏停止或在30秒的正压通气和胸外按压后，心率持续<60次/分。② 剂量：静脉推注剂量为0.1～0.3 ml/kg的1∶10 000溶液；气管内注入剂量为0.5～1 ml/kg的1∶10 000溶液，必要时3～5分钟重复1次。浓度为1∶1 000肾上腺素会增加早产儿颅内出血的危险。③ 用药方法：首选脐静脉导管（或脐静脉）注入，有条件的医院可经脐静脉导管给药。如在进行脐静脉插管操作过程尚未完成时，可首先气管内注入1∶10 000肾上腺素0.5～1 ml/kg一次，若需重复给药则应选择静脉途径；无条件开展脐静脉导管的单位根据指征仍可采用气管内注入。

(2) 扩容剂：① 指征：有低血容量、怀疑失血或休克的新生儿在对其他复苏措施无反应时考虑扩充血容量。② 扩容剂的选择：可选择等渗晶体溶液，推荐生理盐水。大量失血则需要输入与患儿交叉配血阴性的同型血或O型红细胞悬液。③ 方法：首次剂量为10 ml/kg，经外周静脉或脐静脉（>10分钟）缓慢推入。在进一步的临床评估和反应观察后可重复注入1次。给窒息新生儿和早产儿不恰当的扩容会导致血容量超负荷或发生并发症，如颅内出血。

(3) 碳酸氢钠：在新生儿复苏时一般不推荐使用。

(4) 脐静脉插管：脐静脉是静脉注射的最佳途径，用于注射肾上腺素以及扩容剂。可插入3.5F或5F的不透射线的脐静脉导管，导管尖端应仅达皮下进入静脉，轻轻抽吸就有回血流出。插入过深，则高渗透性和影响血管的药物可能直接损伤肝脏。务必避免将空气推入脐静脉。

（四）正压通气不能产生肺部充分通气的特殊复苏情况　如按复苏流程规范复苏，新生儿心率、肤色和肌张力状况应有改善。如无良好的胸廓运动，听诊未闻及呼吸声，为正压通气不能产生肺部充分通气的特殊复苏情况，常见的各种问题及其处理见表2-7。新生儿持续发绀或心动过缓可能为先天性心脏病，此类患儿很少在出生后立即发病。所有无法成功复苏的原因几乎都是通气问题。

表2-7　新生儿复苏的特殊情况处理

特殊情况	病史与临床症状	处理措施
气道机械性阻塞		
胎粪或黏液阻塞	胎粪污染羊水，胸廓运动不良	气管导管吸引胎粪/正压通气
后鼻孔闭锁	哭时红润，安静时发绀	口腔气道，气管插管
咽部气道畸形（Robin综合征）	舌后坠进入咽喉上方将其阻塞，空气进入困难	俯卧体位，后鼻咽插管或喉面罩气道

续 表

特殊情况	病史与临床症状	处理措施
肺功能损害		
气胸	呼吸困难，双肺呼吸音不对称，持续发绀/心动过缓	胸腔穿刺术
胸腔积液	呼吸音减低，持续发绀/心动过缓	立即插管，胸腔穿刺术，引流放液
先天性膈疝	双肺呼吸音不对称，持续发绀/心动过缓，舟状腹	气管插管，插入胃管
心脏功能损害		
先天性心脏病	持续发绀/心动过缓	诊断评价
胎儿失血/母出血	苍白，对复苏反应不良	扩容，可能包括输血

（五）复苏后监护　复苏后的新生儿可能有多器官损害的危险，应继续监护，包括：① 体温管理；② 生命体征监测；③ 早期发现并发症。继续监测，维持内环境稳定，包括氧饱和度、心率、血压、红细胞压积、血糖、血气分析及血电解质等。复苏后立即进行血气分析有助于评估窒息的程度。及时对脑、心、肺、肾及胃肠等器官功能进行监测，早期发现异常并适当干预，以减少窒息导致的死亡和伤残。一旦完成复苏，为避免血糖异常，应定期监测血糖，低血糖者静脉给予葡萄糖。如合并中、重度缺氧缺血性脑病，有条件的单位可给予亚低温治疗。

（六）早产儿窒息复苏需关注的问题

1. 体温管理　置于合适中性温度的暖箱。参见“早产儿”一节。对体重<1 500 g的极低出生体重儿，出生复苏时可采用塑料袋保温（见上述初步复苏部分）。

2. 肺表面活性物质应用　对极不成熟早产儿，因肺不成熟，缺乏肺泡表面活性物质可发生呼吸窘迫综合征，出生后有可能需要气管内注入肺泡表面活性物质进行防治。参见“早产儿”一节。

3. T-组合复苏器　早产儿由于肺发育不成熟，通气阻力大，不稳定的间歇正压给氧易使其受伤害。正压通气需要恒定的吸气峰压（PIP）及呼气末正压（PEEP），指南推荐使用T-组合复苏器。

4. 避免脑损伤　由于早产儿生发层基质的存在，易造成室管膜下-脑室内出血。心肺复苏时要特别注意保温，避免使用高渗药物，注意操作轻柔，维持颅压稳定。

5. 喂养　围产期窒息的早产儿因缺氧缺血易发生坏死性小肠结肠炎，应密切观察，延迟喂养或进行微量喂养。

6. 避免氧损害　早产儿对高动脉氧分压非常敏感，易造成氧损害。需要规范用氧，复苏时尽量避免使用100%浓度的氧，并进行脉搏氧饱和度或血气的动态监

测，使氧饱和度维持在85%～95%，定期随访眼底。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　对于窒息儿复苏后仍需监测体温、脉搏、呼吸、血压、尿量、肤色、血糖、血气和电解质等。注意有无缺氧缺血性脑病、颅内出血、肺出血、呼吸窘迫综合征、持续性胎儿循环、低钙血症、肾衰竭、心力衰竭、休克、弥散性血管内凝血（DIC）等。一旦出现某脏器损伤的相应表现，或通过各种监测指标提示某脏器功能受损时，应及时做相应的生化检测，了解各脏器的损害程度，以便及时防治。如有反复呼吸暂停者，可用氨茶碱。如窒息患儿呼吸已接近正常，而以后又加快者，常是继发肺炎的征兆，注意防治。凡曾气管插管疑有感染可能者，应用抗生素预防感染。有肾功能受损时，要限制液量。

2. 预后　见表2-8。

表2-8　新生儿窒息预后评估参考依据

依　据	较　好	较　差
生后1分钟内评分	4～7分	0～3分
5分钟评分	>6分	≤6分
吸入物性质	羊水、黏液	胎粪、羊水
自主呼吸	出现早，<20分钟	≥20分钟出现
抽搐	无，或2日内消失	2日后还难以控制
神态、肌张力、拥抱反射、活动等	很快恢复正常	1周后尚未正常
吃奶、吸吮、吞咽	1周内能正常喂养	1周后尚不能正常喂养
脏器损害	轻，少	重，多

【治疗经验与解析】

1. 在2005年卫生部妇幼保健与社区卫生司的《新生儿窒息复苏指南》中，药物应用包括碳酸氢钠和纳洛酮。在欧洲复苏委员会制定的《2006欧洲儿童生命支持指南》和美国儿科学会制定的《2005美国新生儿复苏指南》中，已经不主张常规应用碳酸氢钠和纳洛酮。2007年中国新生儿复苏项目专家组的《新生儿窒息复苏指南》中也不主张应用。碳酸氢钠的高渗性和产生CO_2的特性可能对心肌和脑功能有害，只能用于通气充足而仍存在明显代谢性酸中毒的儿童，对新生儿不推荐使用。纳洛酮已从复苏常规用药中除去而放至特殊用药章，纳洛酮对产房中呼吸抑制的新生儿不是首选治疗方法，应先给予正压人工呼吸。吸毒母亲生出的婴儿给予纳洛酮后会导致癫痫发作。此外，没有必要给予阿托品，因为心动过缓是缺氧所致，并不是迷走神经刺激所引起。禁用尼可刹米、山梗菜碱（洛贝林）等呼吸兴奋剂，因为可致惊厥、低血压，增加呼吸中枢神经元的氧耗和能量消耗，造成羊水、胎粪等异物吸入。在扩容剂方面，推荐用等张的晶体液而不要用含有白蛋白

的液体。尚无充分的资料推荐窒息复苏后常规应用全身或选择性头部降温。

2. 当羊水胎粪污染时,分娩后进一步清理气道的恰当方法不是取决于胎粪是"稠"还是"稀",而是取决于新生儿是否具有活力。尽管羊水Ⅲ°胎粪污染,但新生儿有活力则进行常规的口鼻吸引即可;反之,无论羊水稀薄还是黏稠,只要新生儿无活力就立刻进行气管内吸引。"无活力"表明宫内吸入胎粪造成患儿的抑制状态,在这种情况下气管内吸引是非常必要而且需要即刻进行的,其他的复苏步骤如擦干、刺激和正压人工通气应延迟到插管吸引之后。如最初表现有活力的新生儿出现呼吸停止或窘迫,也要考虑气管内吸引。胎粪未吸引干净就正压人工通气,可将胎粪向下压向肺部,造成换气障碍和肺部感染。

3. 在美国儿科学会制定的《2005 美国新生儿复苏指南》中,对是否启动复苏考虑以下几点:① 超不成熟早产儿(孕周<23 周或出生体重<400 g)、无脑儿,致命的染色体异常,不建议复苏。② 在高存活率和可接受的死亡率的情况下,应尽可能复苏。通常这些情况包括胎龄≥25 周(除外有胎儿宫内感染或缺氧缺血的证据)和大部分先天畸形。③ 如果在幸存的边缘、预后难以确定、发病率相对较高、预料患儿负担较重的情况下,如果父母要求复苏,则应该给予支持。对于中止复苏,该指南认为,新生儿在复苏后 10 分钟仍无生命体征(无心跳和呼吸),表示将有高的死亡率或严重的神经发育障碍。在 10 分钟连续和充分的复苏努力后,如果没有生命体征,终止复苏是合理的。

第三节　新生儿缺氧缺血性脑病

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy,HIE)是指围生期窒息、缺氧、缺血所引起的新生儿脑损伤性疾病。本病严重者可产生不同程度的神经系统后遗症,是儿童神经系统损伤如脑性瘫痪、智力障碍、癫痫的常见原因之一。

【诊断标准】 引自 2005 年中华医学会儿科学分会新生儿学组《新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准》。

(一) 足月儿 HIE 诊断标准

1. 有明确的可导致胎儿宫内窘迫的异常产科病史,以及严重的胎儿宫内窘迫表现[胎心<100 次/分,持续 5 分钟以上;和(或)羊水Ⅲ度污染],或者在分娩过程中有明显窒息史。

2. 出生时有重度窒息,指 Apgar 评分 1 分钟≤3 分,并延续至 5 分钟时仍≤5 分;和(或)出生时脐动脉血气 pH≤7.00。

3. 出生后不久出现神经系统症状,并持续至 24 小时以上,如意识改变(过度兴奋、嗜睡、昏迷),肌张力改变(增高或减弱),原始反射异常(吸吮、拥抱反射减弱或消失),病重时可有惊厥、脑干征(呼吸节律改变、瞳孔改变、对光反应迟钝或消

失）和前囟张力增高。

4. 排除电解质紊乱、颅内出血和产伤等原因引起的抽搐，以及宫内感染、遗传代谢性疾病和其他先天性疾病所引起的脑损伤。

具备上述4项可确诊为新生儿缺氧缺血性脑病，第4项暂时不能确定者可作为拟诊病例。

（二）分度诊断 见表2-9。

表2-9 新生儿缺氧缺血性脑病临床分度

项目	轻度	中度	重度
意识	兴奋、抑制交替	嗜睡	昏迷
肌张力	正常或稍增高	减弱	松软，或间歇性伸肌张力增高
拥抱反射	活跃	减弱	消失
吸吮反射	正常	减弱	消失
惊厥	可有肌阵挛	常有	有，可呈持续状态
中枢性呼吸衰竭	无	有	明显
瞳孔改变	正常或扩大	常缩小	不对称或扩大，对光反射迟钝
脑电图	正常	低电压，可有痫样放电	爆发抑制，等电线
病程及预后	症状在72小时内消失，预后好	症状在14日内消失。可能有后遗症	症状可持续数周，病死率高。存活者多有后遗症

（三）早产儿HIE诊断标准 引自2009年英国Logitharajah P的诊断标准。

1. 有低氧血症的证据。

2. 有神经系统的症状与体征。

3. 影像学指标 ① 严重脑水肿；② 生发基质-脑室内出血；③ 脑室周围低密度灶（矫正胎龄＞40周检查）；④ 抵抗力指数＞0.75或＜0.5。

4. 排除感染、电解质紊乱、先天性代谢性疾病引起的脑损伤。

5. 分度诊断 ① 轻度HIE：脑室周围低密度灶Ⅰ～Ⅱ级和（或）生发基质-脑室内出血。② 重度HIE：脑室周围低密度灶Ⅲ～Ⅳ级或伴生发基质-脑室内出血。

【治疗方案】

主要引自2004年中华医学会儿科学分会新生儿学组《新生儿缺氧缺血性脑病的诊断与治疗》。

（一）治疗原则

1. 早治 窒息复苏后出现神经症状即应开始治疗，最好在24小时内，最长不超过48小时。

2. 采取综合措施 保证机体内环境稳定和各脏器功能的正常运转，对症处理，恢复神经细胞的能量代谢，促使受损神经细胞的修复和再生。

3. 治疗应及时细心　每项治疗措施都应在规定时间内精心操作，保证按时达到每阶段的治疗效果。

4. 足够疗程　中度 HIE 需治疗 10～14 日，重度 HIE 治疗 20～28 日，甚至延至新生儿期后，疗程过短，影响效果，对轻度 HIE 不需过多干预，但应观察症情变化及时处理。

5. 争取家长的信赖与配合　即使重度 HIE 经过积极治疗也可减轻或避免神经系统后遗症发生。

（二）生后 3 日内的治疗

1. 维持良好的通气换气功能　窒息复苏后低流量吸氧 6 小时；有青紫呼吸困难者加大吸入氧浓度和延长吸氧时间；有轻度呼吸性酸中毒者清理呼吸道和吸氧，重度呼吸性酸中毒经上述处理不见好转，可考虑用呼吸机做人工通气并摄胸片明确肺部病变性质和程度。使血氧分压（PaO_2）＞6.65～9.31 kPa（50～70 mmHg），$PaCO_2$＜5.32 kPa（40 mmHg），血 pH 正常。

2. 维持循环与各脏器血液灌流　对心音低钝、心率＜120 次/分，或皮色苍白、肢端发凉（上肢达肘关节、下肢达膝关节），前臂内侧皮肤毛细血管再充盈时间≥3 秒者，用多巴胺每分钟 2.5～5 μg/kg 持续静脉滴注。诊断为缺氧缺血性心肌损害者，应用多巴酚丁胺，每分钟 2.5～5 μg/kg 持续静脉滴注，并给予营养心肌的药物，如果糖二磷酸钠，每日 200～250 mg/kg 静脉滴注，7～14 日为 1 个疗程。

3. 维持血糖在正常高值（5 mmol/L）　根据血糖监测值调整输入葡萄糖量，如无明显颅内压增高、呕吐和频繁惊厥者，可及早经口或鼻饲喂糖水或奶，防止白天血糖过高，晚上血糖过低，给予葡萄糖每分钟 6～8 mg/kg。

4. 控制惊厥　惊厥多在 12 小时内发生，首选苯巴比妥钠，负荷量 20 mg/kg，缓慢静脉推注，如不能控制惊厥，1 小时后再加用 10 mg/kg，12 小时后给维持量每日 5 mg/kg，分 2～3 次用，静脉滴注或肌内注射。若负荷量为 30 mg/kg，维持量为每日 3 mg/kg。频发惊厥者可加用 10% 水合氯醛 0.5 ml/kg 灌肠，必要时加用地西泮（安定）每次 0.3～0.5 mg/kg 静脉滴注。有兴奋激惹患儿，虽未发生惊厥，也可早期应用苯巴比妥 10～20 mg/kg。

5. 降低颅内压　24 小时内出现前囟张力增加，可静脉推注呋塞米（速尿），每次 1 mg/kg。6 小时后如前囟仍紧张或膨隆，应用小剂量甘露醇，每次 0.25～0.5 g/kg静脉推注，4～6 小时后可重复应用，第 2、3 日逐渐延长间隔时间，力争在 2～3 日内使颅压明显下降便可停药。生后 3 日内静脉输液量限制在 60～80 ml/kg，速度每小时 3 ml/kg 左右。有明显肾功能损害者，甘露醇应慎用。颅压增高同时合并 $PaCO_2$ 增高（＞9.33 kPa）者，可考虑用机械通气减轻脑水肿。

6. 消除脑干症状　重度 HIE 出现深度昏迷，呼吸变浅变慢，节律不齐或呼吸暂停，在通气功能良好的基础上，应及早应用纳洛酮，剂量为 0.1 mg/kg 静脉推注，随后改为每小时 0.03～0.05 mg/kg 持续静脉滴注 4～6 小时，连用 2～3 日，或

用至症状明显好转时。

7. 亚低温疗法　① 选择性脑部降温法：对足月儿在生后6小时内，应用颅脑降温仪，使脑温降低（鼻咽温度34±0.2℃，直肠温度34～35℃）72小时，对缺氧缺血性脑损伤有明显的保护作用。3个月时神经行为和发育改善；18个月时评价，中度HIE患儿病死率和伤残率降低，但对重度HIE的严重残疾率无效。② 全身亚低温法：对足月儿在生后2～10小时内应用全身低温治疗仪，维持肛温在33～34℃，持续72小时。3～18个月时，智能和运动发育改善，病死率和伤残率降低。中度降温（33～34.5℃）可伴有心动过缓、血压升高，通常不需治疗，但复温时体温迅速升高可引起低血压，复温速度＜0.5℃/h。降温到核心温度＜33℃可引起心律失常、出血、血栓和败血症。

8. 其他　为清除自由基可酌情用维生素C每日0.5 g静脉滴注，或维生素E每日10～50 mg口服；合并颅内出血者应用维生素K_1每日5～10 mg静注或肌注，连用2～3日。促进神经细胞代谢药物在24小时后便可及早使用。

（三）生后4～10日的治疗

1. 促进脑细胞代谢药物　胞磷胆碱每日100～125 mg，或丽珠赛乐（国产脑活素）每日2～5 ml静脉滴注，10～14日为1个疗程。也可应用神经生长因子（恩经复），每日1 000 U静脉滴注，10日为1个疗程。单唾液酸神经苷脂（GM_1）每日20 mg静脉滴注，7～14日为1个疗程。肌氨肽苷每日2 ml静脉滴注，10～14日为1个疗程。

2. 促红细胞生成素（EPO）　外源性EPO能通过血脑脊液屏障，改善缺氧、缺血所致的脑损伤。每日300～500 U/kg皮下注射，连续或隔日应用7次，未见不良反应。

3. 复方丹参注射液　用法为每日2 ml/kg持续6～12小时静脉滴注，连用10～14日为1个疗程。其他氧自由基清除剂，如维生素C、维生素E、辅酶A、辅酶Q_{10}也可应用。

上述促进脑细胞代谢药物、EPO、丹参等上述药物也可在生后24小时即开始应用。

（四）生后10日后的治疗　对重度HIE和部分神经功能恢复不满意的患儿，继续治疗以防止产生神经系统后遗症。具体包括：

1. 促进脑细胞代谢药物　继续用上述促进脑细胞代谢药及复方丹参注射液，可反复应用2～3个疗程。

2. 高压氧疗法　在足月儿病情稳定、无呼吸暂停、无惊厥、病程1日至1周后可进行，每日1次，稳压时间30～40分钟，稳压时舱内氧浓度72%～76%，压力0.04～0.06 mPa。供氧流量一般控制在5～6 L/min，10日为1个疗程。可应用4～7个疗程，间隔时间7～14日。长时间吸入较高浓度氧可导致早产儿视网膜病，因此早产儿不宜用高压氧进行治疗，非用不可者也要等到矫正胎龄（胎龄＋出

生年龄)满 40 周后再用。

3. 系统康复干预训练　① 视觉刺激法：用颜色鲜艳的红球挂在婴儿床头，每日多次逗引婴儿注意，或让婴儿看人脸。② 听觉刺激法：每日听音调悠扬而低沉优美的乐曲，每日 3 次，每次 15 分钟。③ 触觉刺激：包括新生儿抚触、肢体按摩。④ 肢体运动训练：婴儿被动操、婴儿主动操、变换姿势、爬行训练等。⑤ 前庭运动刺激：给予摇晃、震荡。⑥ 物理治疗：针灸、理疗、水疗法等。

（五）新生儿期后治疗

1. 治疗对象　有下列情况者需新生儿期后继续治疗，以防止产生神经系统后遗症。① 治疗至 28 日，神经症状仍未消失，新生儿神经行为评分(NBNA)评分＜36，脑电图仍有异常波形。② 第 2、3 个月复查 CT、B 超或磁共振，出现脑软化、脑室扩大、脑萎缩、脑室周围白质软化或基底节病变等。③ 第 2、3 个月时不能直立抬头、手不灵活、不会握物、脚尖着地、肌张力异常，以及膝反射亢进、踝阵挛阳性等异常体征。

2. 治疗方法　继续用上述促进脑细胞代谢药及复方丹参注射液治疗，每日 1 次，每月连用 10 次，共 2～3 个月或一直用至 6 个月时，同时按年龄及发育缺陷进行功能训练，并从心身、行为、情绪、喂养综合治疗基础上进行早期干预。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察神经系统症状的变化，其中意识和肌张力变化最为重要。意识逐渐转清醒，肌张力正常，提示病情好转；反之，患儿持续昏迷，肌张力松软和强直，提示病情严重。如前囟隆起、瞳孔对光反射迟钝，且伴有低血压、心率减慢、心音低钝、少尿等情况，提示多脏器功能损伤，应及时防治。经上述治疗，中度 HIE 患儿及部分重度 HIE 患儿病情从第 4～5 日起可开始好转，如会哭会吮乳，肌张力有恢复，惊厥停止，颅压增高消失等，至第 7 日最多至第 9 日病情便明显好转。此类患儿继续治疗至 10～14 日便可出院，通常不会产生神经系统后遗症。如重度 HIE 患儿治疗至第 10 日，仍不见明显好转，如意识迟钝或昏迷、肌张力低下、原始反射引不出、不会吮乳，或仍有惊厥和颅压增高，提示病情严重，预后不良，需延长治疗时间和强化治疗。

2. 随访　自出生后 1～3 个月开始，每 3 个月 1 次至出生后 18 个月。随访内容包括精神运动发育和智力随访，进行新生儿神经行为评分(NBNA)、脑电图检查。于出生后 12～18 个月进行头颅 CT 复查，丹佛发育筛查测试(DDST)及应用 Gesell 量表婴幼儿智能测试。

【治疗经验与解析】

1. 本病强调早期综合治疗，可以减少神经元的死亡。治疗最好起始于生后 24 小时内，最迟不得超过生后 48 小时。在脑水肿的治疗中，少量的甘露醇(每次 0.25～0.5 g/kg)能迅速纠正脑水肿，降低颅内压的效果明显。如用大剂量或长时间应用，可堵塞大脑导水管等孔道，诱发脑积水。临床及动物实验研究表明，使用

糖皮质激素治疗 HIE 的脑水肿，不但不能减轻脑损伤，反而可产生不良反应及增加死亡率。地塞米松对血管源性脑水肿有效，对细胞毒性脑水肿效果差，HIE 以细胞毒性脑水肿为主。因此，鉴于该类药物疗效的不确定性及不良反应，临床上不主张使用。

2. HIE 的脑损伤机制有许多因素参与，针对脑损伤的发生机制已经设计出了多种治疗药物，如线粒体膜的稳定剂、自由基产生抑制剂和自由基清除剂、N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂、钙依赖蛋白酶和半胱天冬氨酸酶抑制剂、钙离子通道抑制剂、诱导型氧化亚氮合酶和神经元型氧化亚氮合酶抑制剂、炎性反应抑制剂、神经生长因子或神经营养因子等。众多的药物中，虽然有些药物在动物模型上证明具有神经保护作用，有些药物对于成人脑损伤有效，但迄今为止，对于新生儿 HIE，尚无循证医学证据支持并具有确切临床疗效的药物。国内报道尼莫地平治疗有效，但国外也有相反的报道。自由基清除剂别嘌呤醇对脑损伤有保护作用，但尚无证据支持别嘌呤醇对 HIE 有效。目前认为具有前途的治疗药物包括促红细胞生成素及其衍生物和自由基清除剂。目前正在进行临床验证的药物有自由基清除剂 Edaravone、诱导型氧化亚氮合酶和神经元型氧化亚氮合酶抑制剂 2-Iminobiotin 等。神经干细胞移植在动物实验中有效，但应用于新生儿 HIE 尚有许多问题有待解决。

第四节　新生儿颅内出血

新生儿颅内出血(intracranial hemorrhage of the newborn)是由于产前、产程中、产后胎儿或新生儿缺氧、产伤、出血性疾病、医源性因素等引起的颅内出血性疾病。本病分为 6 种临床类型：① 早产儿生发基质-脑室内出血(脑室周围-脑室内出血)：由缺氧所致，是新生儿颅内出血最常见的类型。② 小脑出血：多见于早产儿，由缺氧所致；在足月儿则由产伤所致。③ 蛛网膜下腔出血：多见于早产儿，由缺氧所致；在足月儿则由产伤所致。④ 脑实质出血：多见于足月儿。⑤ 硬膜下出血：多见于巨大儿、胎位异常、难产或产钳助产者，由产伤所致。⑥ 足月儿脑室内出血：由产伤所致。近年来由于产科技术水平的进步，由产伤所致的足月儿颅内出血明显减少，而缺氧引起的早产儿、极低出生体重儿的颅内出血发病率较高，存活者常留有后遗症。

【诊断标准】

(一) 新生儿颅内出血诊断依据

1. 有异常分娩史、窒息复苏史，或早产、低出生体重史。

2. 临床有神经系统兴奋与抑制的症状和体征。

3. 影像学检查如头颅 B 超、CT 或 MRI 证实颅内出血。脑脊液检查有助于蛛网膜下腔或脑室内出血的诊断和排除颅内感染。

同时具备上述1～3项可确诊新生儿颅内出血。

（二）早产儿脑室周围-脑室内出血超声诊断标准　引自2007年中华医学会儿科学分会新生儿学组《早产儿脑室周围-脑室内出血与脑室周围白质软化的诊断建议》。

1. 表现为室管膜下区和(或)脑室内呈强回声反射。

2. 依据Papile分级法分为4级：

(1) Ⅰ级：单或双侧室管膜下生发层基质出血。

(2) Ⅱ级：室管膜下出血穿破室管膜，引起脑室内出血，但无脑室增大。

(3) Ⅲ级：脑室内出血伴脑室增大(脑室测量方法：① 可测量旁矢状面侧脑室体部最宽纵径，6～10 mm为脑室轻度增大，11～15 mm为中度增大，>15 mm为重度增大。② 也可由内向外测量旁矢状面侧脑室后角斜径，≥14 mm为脑室增大。③ 或可测量脑室增大的任何部位，每次测量取相同部位，以便前后对照)。

(4) Ⅳ级：脑室内出血伴脑室周围出血性梗死。后者在超声中表现为沿侧脑室外上方呈球形或扇形强回声反射，一般为单侧性，偶见呈左右明显不对称。

（三）新生儿颅内高压诊断标准

1. 无损伤性颅压监护仪测前囟压>1.27 kPa(130 mmH_2O)。

2. 腰椎穿刺、侧脑室穿刺测定脑脊液压力>0.78 kPa(80 mmH_2O)。

【治疗方案】

（一）一般治疗　加强护理，保持安静，减少干扰，抬高头位30°，保暖，维持体液和酸碱平衡，保证热量供给，适当限制入量，每日总液体量50～60 ml/kg，保持血压稳定。

（二）对症治疗

1. 止血　用维生素K_1每日5～10 mg，静脉滴注或肌内注射，并输新鲜冰冻血浆，每次10 ml/kg。可应用其他止血药如酚磺乙胺(止血敏)10 mg/kg静脉滴注，或巴曲酶0.2～0.5 kU静脉滴注或肌内注射。

2. 止惊降颅内压　有惊厥时，给予苯巴比妥钠或地西泮止惊。苯巴比妥钠负荷量20 mg/kg，静脉滴注或肌内注射，12小时后使用维持量每日5 mg/kg，分2次给药。地西泮用量每次0.1～0.3 mg/kg，静脉缓慢推注。颅内压较高时可用小剂量甘露醇，每次0.25～0.5 g/kg，每8～12小时1次静脉推注。

3. 脑细胞代谢药物　出血停止后可应用，参见“新生儿缺氧缺血性脑病”一节。

（三）分型治疗

1. 早产儿生发基质-脑室内出血　① 出血后脑积水：对持续缓慢的脑室扩张且>4周时，可通过连续腰穿放出血性脑脊液，使脑室缩小，终止脑积水。每次放脑脊液为10 ml/kg，每日进行1次，脑室明显缩小后延长间隔时间，直到脑室恢复

正常大小，疗程多为1个月。可口服乙酰唑胺，每日50 mg/kg，同时口服呋塞米每日1 mg/kg。定期复查电解质，注意酸碱平衡。上述治疗无效，可进行脑室-腹腔分流术或侧脑室置管引流术。② 快速进展的脑室扩张：如连续腰穿的效果不佳，可进行脑室-腹腔分流术或侧脑室穿刺引流术。

2. 小脑出血　如无颅内压增高的表现，以药物对症治疗为主。出现脑干受压症状，如昏迷、呼吸暂停、心动过缓等，需急诊手术去除血肿。

3. 蛛网膜下腔出血　以药物对症治疗为主。大量出血者，可出现出血后脑积水，治疗同上述脑室内出血。

4. 硬膜下出血　大脑顶部硬膜下出血且前囟饱满者，可进行前囟穿刺治疗。在前囟边缘进针吸出积血积液，每日1次，直至无液体流出。对后颅凹的大量硬膜下出血，需急诊手术。如出现小脑幕切迹疝，需硬膜下穿刺或切开引流治疗。

5. 足月儿脑室内出血　同早产儿生发基质-脑室内出血。

6. 脑实质出血　以药物对症治疗为主。大量出血出现脑疝者需机械通气、急诊手术。

【疗效观察与随访】　急性期主要观察生命体征变化，尤其注意有无呼吸不规则、呼吸暂停、心率减慢、反复抽搐、嗜睡、昏迷、肌张力松弛或增强，及前囟是否紧张、隆起等情况。病情晚期要注意是否出现出血后脑积水、脑瘫等后遗症。出院后定期随访，测量头围、前囟，定期检查头颅B超和CT及神经行为评分。

【治疗经验与解析】

1. 护理很重要，尽可能将各种操作、治疗相对集中，减少搬动次数，减少干扰，避免增加颅内出血。各种医疗操作应轻柔，面罩加压给氧、头皮静脉穿刺、气管插管等操作时头部过分受压可加重颅内出血。

2. 避免快速静脉滴注高渗溶液，避免血压较大波动，避免呼吸机参数调节幅度过大。呼吸机吸气峰压过高、呼气末压过高、出现人机对抗等可引起血压较大波动，诱发或加重颅内出血。

3. 出生时将新生儿置于低于母亲的位置，延迟断脐至少30～40秒，以促进胎盘-胎儿输血，增加红细胞压积，可减少脑室内出血的发生。生后使用维生素K_1肌内注射，可预防维生素K_1缺乏的颅内出血。对有窒息的极低出生体重儿，出生后即用苯巴比妥，负荷量20 mg/kg静脉推注，以后连用5日维持量，每日5 mg/kg，可降低脑细胞代谢率，避免或减少颅内出血的发生。

第五节　新生儿缺氧缺血性心肌损害

新生儿缺氧缺血性心肌损害（hypoxic-ischemic myocardial damage）是在新生儿窒息时，由于缺氧和血流动力学的病理变化而导致的缺氧缺血性心肌损害。新生儿窒息缺氧可引起肝、肾、脑、心、肺等多脏器损害，本病是其中一部分，新生儿窒息时心肌损害的发生率为33.3%～58.93%，其损害程度与新生儿窒息的病情

严重程度直接相关。主要表现为一过性心功能障碍、三尖瓣关闭不全、窦性心动过缓，严重者可因心源性休克及心力衰竭而死亡。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 符合新生儿窒息诊断标准。

2. 除外宫内感染。

3. 有心肌损害的临床症状和体征，包括心音低钝、面色青紫或苍白、心动过速>160 次/分或过缓<100 次/分。

4. 心电图异常，多导联 ST－T 改变，期前收缩，Q－T 间期延长。

5. 血清心肌酶谱如肌酸磷酸激酶同工酶（CK－MB）>60 U/L、乳酸脱氢酶>365 U/L、门冬氨酸氨基转移酶>60 U/L，以及心肌肌钙蛋白阳性。

（二）Jedeikin 心电图分级诊断

1. Ⅰ级　以 R 波为主的导联 T 波低平或倒置见于 1～2 个导联。

2. Ⅱ级　以 R 波为主的导联 T 波低平或倒置多于 3 个导联。

3. Ⅲ级　在Ⅱ级损害的基础上合并有 ST 段上抬或下降或 Q 波异常。

4. Ⅳ级　典型节段性梗死的表现或完全性右束支传导阻滞。

如果 2 个以上导联 ST 段移位伴 3 个以上导联 T 波低平或倒置或伴有异常 Q 波，可以诊断为缺血性心肌损害。

【治疗方案】

（一）一般治疗　纠正缺氧，包括吸氧、吸痰，必要时人工通气等。参见“新生儿窒息”一节。加强护理和心电监护，维持体液和酸碱平衡，保证热量供给，心力衰竭者适当限制入量，每日总液体量 50～60 ml/kg，保持血压稳定。

（二）药物治疗

1. 多巴胺与多巴酚丁胺　皮肤苍白、肢端发凉、血压下降者，用多巴胺每分钟 2.5～5 μg/kg 持续静脉滴注。多巴胺可与酚妥拉明联合应用，后者剂量为每分钟 2～6 μg/kg 持续静脉滴注。心音低钝、心率<120 次/分，用多巴胺每分钟 2.5～5 μg/kg持续静脉滴注。

2. 硫酸镁　减少心脏负荷，保护心肌。25％硫酸镁，每日 0.2～0.4 ml/kg，用葡萄糖溶液稀释 10 倍以上，30 分钟以上缓慢静脉滴注。

3. 心力衰竭治疗　应用洋地黄制剂，限制液体入量，使用脱水剂等，参见“充血性心力衰竭”一节。

4. 心源性休克与心律失常治疗　参见“心源性休克”一节和心律失常有关章节。

5. 心肌营养药物　可选用以下 1～2 种药物。

（1）果糖二磷酸钠：每日 200～250 mg/kg，30 分钟内静脉滴注，7～14 日为 1 个疗程。

(2) 磷酸肌酸钠：每日 0.25 g，加入 50 ml 葡萄糖溶液中静脉滴注，每日 1 次，5～7 日为 1 个疗程。

(3) 环磷酸腺苷(cAMP)：商品名美心力，为核苷酸的衍生物，改善心肌缺氧和窦房结功能，增加心肌收缩。每次 3 mg/kg，每 12 小时 1 次，加入葡萄糖溶液 20 ml后静脉滴注，疗程 5～7 日。

(4) 辅酶 Q_{10}：每日 5 mg，每日 1 次肌内注射，疗程 5 日。病情稳定后可口服。

(5) 牛磺酸：可改善心肌损害。每日 100～150 mg/kg 口服，疗程 10～14 日。

(6) 维生素 C：每日 100 mg/kg，加入葡萄糖溶液静脉滴注 1～2 小时，每日 1 次，疗程7～14 日。

(7) 还原型谷胱甘肽：减轻缺血再灌注后的心肌损害。每日 100 mg/kg，加入葡萄糖溶液中静脉滴注，每日 1 次，疗程 5～7 日。

(三) 高压氧治疗　每日 1 次，疗程 7 日，有一定疗效。参见“新生儿缺氧缺血性脑病”一节。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中进行心电监护，监测、心率、血压、经皮血氧饱和度、心电图、超声心电图，监测呼吸、体温、肤色、毛细血管再充盈时间、尿量、血气分析、血糖、血胆红素、血电解质、肝功能、肾功能、心肌酶谱等。出院时仍然心肌酶谱异常者，出院后 1 个月复查心肌酶谱。

2. 预后　预后与窒息程度相关。严重窒息者多有心脏乳头肌坏死，其中体重＞3 000 g 者乳头肌坏死发生率高，为 59%，体重 1 500～2 000 g 者为 25%，体重＜1 500 g 者为 19%。三尖瓣乳头肌坏死造成三尖瓣关闭不全，如能存活，在 2 周后三尖瓣关闭不全可消失。病情严重者可心力衰竭而死亡。

【治疗经验与解析】　本病多数病例经过治疗，预后较好。在积极治疗 HIE 的基础上，应用多巴胺或多巴酚丁胺、心肌营养药物 1 个疗程后，多数病例心电图、心肌酶谱可恢复正常。多巴胺和多巴酚丁胺是治疗窒息后心功能不全的有效药物。异丙肾上腺素虽然也可增加心排血量，但可增加心率和引起心律失常，一般不主张应用。

第六节　新生儿呼吸窘迫综合征

新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)又称为肺透明膜病(hyaline membrane disease, HMD)，是由于缺乏肺表面活性物质而形成肺泡壁透明膜、肺不张并导致进行性呼吸困难和呼吸衰竭的新生儿肺部疾病。本病绝大多数发生于早产儿，胎龄及出生体重越低，发病率越高。2010 年《欧洲新生儿呼吸窘迫综合征防治指南》定义为：吸空气时 PaO_2＜50 mmHg、出现中央性发绀，须吸氧才能维持 PaO_2＞50 mmHg，同时有典型的 X 线胸片表现。由于

新生儿B组链球菌肺炎的胸部X片表现与NRDS无法区别，因此仅根据此定义诊断NRDS尚有欠缺。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 好发于早产儿、窒息新生儿、糖尿病母亲生的新生儿、多胎后出、未出现宫缩即剖宫产的新生儿。

2. 出生时正常，生后6小时内出现进行性呼吸困难，呼吸＞60次/分，呼气性呻吟、鼻翼扇动、三凹征、发绀，吸氧常不能缓解。

3. 胸部X片显示两肺呈毛玻璃样改变，伴有支气管充气征。严重者呈白肺。

4. 血气分析 PaO_2 下降，$PaCO_2$ 升高、pH下降。泡沫试验阴性。羊水或气道吸取物卵磷脂/鞘磷脂＜2：1。羊水磷脂酰甘油检查＜3%。

5. 排除引起新生儿B组链球菌肺炎等引起呼吸困难的其他原因或疾病。

具有上述第1～3、5项，或第1～4项，可确诊本病。

（二）胸部X片分级诊断

1. Ⅰ级　两肺透明度普遍减低，可见均匀网状颗粒阴影。

2. Ⅱ级　除Ⅰ级病变加重外，出现支气管充气征。

3. Ⅲ级　除Ⅱ级病变加重外，心缘、膈缘模糊不清。

4. Ⅳ级　为两肺呈白肺，在其背景上可见秃叶树枝状支气管充气征。

【治疗方案】　主要引自2010版《欧洲新生儿呼吸窘迫综合征防治指南》和2007年《欧洲新生儿呼吸窘迫综合征防治共识》。

（一）产前处理

1. 不主张对＜39周的低危胎儿进行选择性剖宫产。

2. 存在发生NRDS高危因素的早产儿应该在具备专业复苏技术包括机械通气的医院出生。

3. 对孕23～35周、有早产高危因素的孕妇，在分娩前1～7日应用糖皮质激素。对高危妊娠、计划在35～38周进行选择性剖宫产的孕妇，对多胎妊娠孕妇，产前1～7日应用糖皮质激素。

4. 对分娩前胎膜早破的孕妇，应给予抗生素，以尽可能延迟分娩，减少早产。

（二）产房处理

1. 如果可能，出生时将新生儿置于低于母亲的位置，延迟断脐至少30～40秒（＜3分钟），以促进胎盘-胎儿输血。

2. 复苏给氧应使用空气-氧气混合仪控制氧气浓度。如果心率正常，以30%氧浓度开始复苏。然后根据血氧监测仪显示的血氧饱和度、心率，调高或调低吸入氧浓度。极早早产儿（胎龄＜32足周）生后血氧饱和度正常值为40%～60%，生后5分钟为50%～80%，10分钟达到85%。

3. 如果需要正压通气，要避免潮气量过大。气管插管仅限于对正压通气无效或需要使用肺表面活性物质的患儿。

4. 注意保暖，在辐射保暖台上将早产儿置于塑料袋中以防热量丢失。

（三）肺表面活性物质（PS）的应用

1. 应用方法是首先以细塑料导管经气管插管注入肺内，插入深度以刚到气管插管下口为宜。总剂量分 4 次，按平卧、右侧卧、左侧卧、半卧位顺序注入，每次注入时间 10～15 秒，注入速度不宜太快，以免阻塞气管。每次注入间隔加压给氧 1～2 分钟，注药全过程 15 分钟。注药过程中严密监测呼吸循环状况，肺部听诊可有一过性少量水泡音，不必处理。由于一过性气道阻塞可有一过性发绀、呛咳、呼吸暂停、血氧饱和度下降、心率和血压波动，因此给药后 4 小时内不宜吸痰。

2. 对胎龄＜26 周的早产儿在生后 15 分钟内预防性气管内滴入 PS。对极早早产儿，生后即气管插管，30 分钟内预防性使用 PS。对所有存在 NRDS 高危因素的早产儿，如需要气管插管或母亲产前未使用糖皮质激素，可预防性使用 PS。参见“早产儿”一节。

3. 对未曾应用 PS 预防的患儿，如临床出现 NRDS 证据，应尽早使用 PS。如果有证据提示 NRDS 在进展，如持续不能离氧、需要机械通气，或在 6 cmH_2O 压力 CPAP 下氧浓度＞0.5 者，则给予第 2 剂或第 3 剂 PS。

4. 对于中重度 NRDS，每次 PS（固尔苏）剂量 200 mg/kg，在减少病死率方面优于 100 mg/kg。应用两剂或三剂，在减少肺气漏和病死率方面优于应用单剂。天然制备的 PS 在减少肺气漏和病死率方面优于人工合成的 PS，猪肺 PS 改善氧合的效果优于牛肺 PS。不同的 PS 所用的剂量和间隔时间（6 或 12 小时）各不相同，参见表 2－10。

表 2－10　截止 2010 年的 PS 制剂

商品名	来源	制　造　商	推 荐 剂 量
Alveofact	牛肺	德国 Lyomark	每次 50 mg/kg（1.2 ml/kg）
BLES	牛肺	加拿大 BLES Biochemicals	每次 135 mg/kg（5 ml/kg）
Curosurf（固尔苏）	猪肺	意大利 Chiesi Farmaceutici	每次 100～200 mg/kg（1.25～2.5 ml/kg）（间隔 6～12 小时）
Exosurf	合成	美国 Glaxo Smith Kline	每次 64 mg/kg（5 ml/kg）（间隔 12 小时）
Infasurf	牛肺	美国 ONY Inc	每次 105 mg/kg（3 ml/kg）
Surfacten	牛肺	日本 Tokyo Tanabe	每次 100 mg/kg（3.3 ml/kg）
Survanta	牛肺	美国 Ross Labs	每次 100 mg/kg（4 ml/kg）（间隔 6 小时）
珂立苏	牛肺	北京双鹤现代医疗技术公司	每次 70 mg/kg（2 ml/kg）（间隔 6～24 小时）

5. 越早使用 INSURE 技术(气管插管→使用 PS→拔管→使用 CPAP),越有可能避免机械通气。使用 PS 后,对相对成熟的早产儿,或对病情稳定者,考虑尽早拔管,改用非侵入性呼吸支持,如鼻塞 CPAP 或经鼻间歇正压通气(NIPPV)。使用机械通气前尽可能先用 CPAP 或 NIPPV。

(四) 病情稳定后的氧疗

1. 吸氧的患儿,血氧饱和度应维持在 85%～93%,不能超过 95%。

2. 使用 PS 后,应尽快降低吸氧浓度,避免形成血氧高峰,后者与脑室内出血有关。

3. 生后要避免血氧饱和度波动。

4. 肌内注射维生素 A,每周 3 次,连续使用 4 周,可减少支气管肺发育不良(BPD)的发生。

(五) CPAP 的应用

1. 对所有存在 NRDS 高危因素的患儿,如胎龄<30 周但不是必须使用机械通气者,都应使用 CPAP,直至临床状况被进一步评估。

2. 短的双鼻孔短鼻塞比单鼻孔鼻塞 CPAP 更有利于减少气管插管,但至少要保证 CPAP 5 cmH_2O 的压力。

(六) 机械通气策略 参见“急性呼吸衰竭”一节。

1. 出现呼吸衰竭的患儿应使用机械通气,可提高存活率。各种机械通气模式都可造成肺损伤,急性肺损伤有肺气漏、气胸、肺间质气肿,慢性肺损伤有 BPD。如果在机械通气下应用 PS 后病情恶化,或提高平均气道压后进而还要提高吸入氧浓度,应考虑肺过度膨胀。因此,应尽可能缩短机械通气时间。

2. 如果患儿病情稳定,血气分析结果理想,存在自主呼吸,应积极降低气道峰压(PIP)从而撤机。即使是极早早产儿,常频通气平均气道压 6～7 cmH_2O 或高频振荡通气(HFOV)的持续膨胀压(CDP)8～9 cmH_2O 都可以成功撤机。撤机后使用鼻塞 CAPA 或 NIPPV 可减少再插管。

3. 在间歇正压通气(IPPV)下,如果仍有严重的呼吸衰竭表现,可以改用高频振荡通气(HFOV)。HFOV 可减少肺气漏,但如果不使用肺复张手法,可能会增加早产儿脑室内出血。

4. 尽可能避免低碳酸血症,它与 BPD 和脑室周围白质软化的发生有关。撤机后可以接受 pH>7.22 的中等程度的高碳酸血症。

5. 使用咖啡因是 NRDS 的常规治疗,可减少机械通气和缩短机械通气时间。用法参见“早产儿”一节。需要机械通气的所有高危因素新生儿,包括出生体重<1 250 g、使用 CPAP 或 NIPPV 的患儿,均需使用咖啡因。

6. 严重病例在机械通气中如突然呼吸困难、发绀、病情恶化,应考虑肺气漏发生,立即给予镇静、排气减压、控制感染、氧疗;内科治疗失败者,考虑手术治疗。

（七）败血症的防治

1. B组链球菌肺炎与NRDS表现很相似。NRDS患儿应常规使用抗生素，包括青霉素或氨苄西林，直到排除败血症。

2. 各医院根据真菌感染的发生率和高危因素，可预防性应用抗真菌药物。氟康唑预防剂量为每次3 mg/kg，每周2次静脉滴注，持续6周。

（八）支持治疗

1. 体温控制　辐射保暖台可使皮肤不显性失水增多，使用时间应尽量缩短。早产儿使用伺服调节暖箱，腹部皮肤温度维持在36～36.5℃。体温维持在36.5～37.5℃。

2. 液体和营养治疗

(1) 置于湿化暖箱中的大多数患儿，静脉补液从每日70～80 ml/kg开始。早产儿生后5日内允许每日体重下降2.5%～4%(总共15%)。

(2) 生后数日限制补钠，尿量增多后逐渐补钠。监测液体平衡和电解质水平。

(3) 生后第1日即可使用包括糖、氨基酸、脂肪乳剂的全静脉营养，并可迅速增加到每日氨基酸3.5 g/kg、脂肪乳剂2.5～3 g/kg。10%右旋葡萄糖按每日6～18 g/kg补充。

(4) 生后第1日即可开始微量肠道喂养，每日≤20 ml/kg，以促进胃肠功能成熟。

3. 维持组织灌注

(1) 积极治疗低血压伴有组织低灌注。除外心功能不全后，首选10～20 ml/kg生理盐水扩容。

(2) 如扩容后不能维持理想血压，应使用多巴胺，每分钟2～20 μg/kg静脉滴注。如果低血压是心功能不全或低心输出量所致，首选多巴酚丁胺，每分钟5～10 μg/kg静脉滴注，其次是肾上腺素，每分钟0.01～1 μg/kg静脉滴注。

(3) 常规方法治疗无效的难治性低血压，可以使用氢化可的松，每次1 mg/kg，每8小时1次静脉滴注。

(4) 多普勒超声心动图评估血流动力学改变，有助于诊断低血压的原因并指导治疗。

4. 动脉导管开放的治疗

(1) 预防性使用吲哚美辛(消炎痛)，可以减少动脉导管未闭和脑室内出血，但远期疗效不明显。

(2) 出现动脉导管未闭的早期表现如低血压(特别是舒张压降低)、脉压增大、心前区听到收缩期或连续性杂音，考虑动脉导管开放，进行超声心电图检查，可用吲哚美辛或布洛芬治疗。用法参见“早产儿”一节。

（九）其他

1. 孕39周前选择性剖宫产的足月或近足月的患儿等也可发生NRDS，易发

生持续肺动脉高压(PPHN),治疗以吸入氧化亚氮效果较好。参见“新生儿持续肺动脉高压”一节。

2. PS可以用于治疗肺出血,改善氧合。不推荐使用PS治疗BPD。不推荐吸入氧化亚氮治疗早产儿NRDS。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　严密观察面色、呼吸等生命体征变化,监测血气、血氧饱和度。早期应用PS之后,轻症患儿缺氧改善,呼吸平稳,两肺出现呼吸音。重症患儿早期应用PS后仍需要机械通气,但能使缺氧改善、血气分析和血氧饱和度监测在正常范围。本病易合并感染,机械通气时可发生呼吸机相关性肺炎,注意防治。

2. 随访　同“早产儿”一节。

【治疗经验与解析】

1. 预防NRDS有多种方法。近年来报道,对由于各种原因须终止妊娠的早产孕母,检查羊水的磷脂酰甘油及泡沫试验,如证实胎儿肺未成熟,可在B超引导下将PS经羊膜腔注射于胎儿口鼻部位,对孕妇应用氨茶碱使胎儿呼吸运动加强,然后分娩,可预防或减轻NRDS。化痰药氨溴索(沐舒坦)有刺激新生儿PS合成的作用,可静脉滴注,用于预防和治疗NRDS。对孕母在分娩前1～7日应用地塞米松或倍他米松可预防或减轻NRDS。早产儿生后再应用地塞米松或氨溴索,需2～5日后才促进PS合成,不能预防NRDS,但对减轻2～5日后的病情有一定作用。过去研究认为地塞米松会增加脑室周围白质软化的发生,但新近研究认为地塞米松可减少脑室内出血,目前对激素的选择尚无定论。

2. NRDS行呼吸支持治疗时以PaO_2维持在6.7～9.8 kPa,SaO_2在85%～93%为宜,否则易引起早产儿视网膜病。在恢复期应避免$PaCO_2$低于4.7 kPa,可采用控制性低通气和允许性高碳酸血症($PaCO_2$不高于60 mmHg,动脉血pH不低于7.25),对肺实行保护性通气策略。PS治疗NRDS后,肺的顺应性迅速改善,应根据血气结果随时下调呼吸机参数,避免引起气胸等并发症。

3. 部分RDS患儿PS治疗后疗效不佳。据统计PS治疗的NRDS患儿中,50%～75%有即刻持久反应,10%～20%有暂时效果,另外15%～25%对治疗无反应。疗效不佳多为极低体重儿,肺成熟度差,除肺表面活性物质少之外,尚有肺血管和肺结缔组织等方面问题,窒息患儿应用PS后常常仅有暂时效果。此外,给药开始的时间、剂量、呼吸机的调节,产前母亲是否应用激素都会影响PS治疗效果。PS的灭活和抑制是治疗失败的一个重要原因。在NRDS病程中,肺上皮损伤时血浆内渗出成分(如血浆蛋白、纤维蛋白原)、炎性产物、胎粪等可抑制或灭活PS。窒息患儿易发生酸中毒,严重酸中毒时肺血管痉挛,毛细血管通透性增加,血浆蛋白渗出可抑制PS活性。当抑制现象发生时,可通过增加肺表面活性物质治疗的剂量和次数,以减轻抑制的影响。严重酸中毒时应予以纠正。应用PS后病情改善不明显,也应考虑有无气胸、动脉导管开放等问题。

第七节 胎粪吸入综合征

胎粪吸入综合征(meconium aspiration syndrome,MAS)是因为胎儿发生宫内窘迫或产时窒息,肛门括约肌松弛,排出胎粪污染羊水,再被胎儿吸入,从而引起气道阻塞、肺部化学性炎症并出现呼吸窘迫的综合征。本病以足月儿和过期产儿多见,引起急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、肺不张、肺气肿,可继发细菌感染,并发气胸、新生儿持续肺动脉高压(PPHN),严重者并发低血糖、低血钙、HIE、红细胞增多症、肺出血及多器官功能障碍。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 多为足月儿或过期产儿,有宫内窘迫史或产时窒息史。

2. 羊水、脐带残端、指(趾)甲或皮肤有被胎粪污染痕迹。口、鼻咽部吸引物,尤其是声门处或气管内吸引物中见胎粪颗粒。

3. 生后数小时出现呼吸急促(>60 次/分)、鼻扇、发绀、三凹征、肺部湿性啰音。

4. 胸部X线表现为肺气肿、节段性肺不张和斑片状阴影,或弥漫性渗出影,可出现气胸、纵隔积气。

具备上述第1～4项可确诊本病。

（二）分型诊断

1. 无症状型　吸入胎粪量少或出生后被吸出,无明显症状。X线胸片为轻型(肺纹理增粗、轻度肺不张或肺气肿)表现。

2. 普通型　呼吸急促,发绀,X线胸片为普通型(肺部粗颗粒或斑片状阴影,节段性肺不张或肺气肿)表现。病程1～2周。

3. 重型　生后呼吸困难持续>24小时,X线胸片为重型(广泛结节状斑片影、肺气肿、肺不张)表现。需要机械通气才能维持血pH>7.2、PaO_2>50 mmHg、$PaCO_2$<60 mmHg。发病1周至10日后转入慢性期。

【治疗方案】

（一）吸出胎粪

1. 产时处理　积极吸出胎粪,尤其对有宫内窘迫史或产时窒息或羊水污染的胎儿。头部一旦娩出而肩尚未娩出、尚未出现第一口呼吸时,迅速吸净口腔、鼻咽部分泌物;胎儿娩出后如无活力,不要急于刺激呼吸,助手应双手限制胸廓,不使之呼吸,抢救者迅速行直接喉镜气管插管,多次深入地吸出气管内分泌物,直到吸清为止。如窒息需做气管插管,则在尚未通气前吸清胎粪。可将PS用生理盐水稀释成每毫升含5 mg磷脂,用15 ml/kg清洗呼吸道,再吸出胎粪。

2. 产后处理　对病情较重且生后发病在4小时内的患儿,可气管插管进行吸

引，胎粪黏稠者可注入 0.5 ml 生理盐水后再吸引。可采用体位引流、拍叩和震动胸部等方法促进胎粪排出。在生后 6 小时内气道内注入 PS，每次 150 mg/kg，每 6 小时 1 次，用 3～4 次。

（二）呼吸支持 当 PaO_2＜8.0 kPa(60 mmHg)或经皮血氧饱和度＜90%时，根据缺氧程度选用鼻导管、面罩供氧，氧浓度开始时较高（FiO_2 0.6～1.0），以后病情好转降至 0.4 以下，维持 PaO_2 8.0～10.6 kPa(60～80 mmHg)或经皮血氧饱和度 92%～97%。轻症者清理呼吸道后经面罩吸氧或用 CPAP 治疗数日可恢复。严重病例须机械通气，并根据胸片情况调节呼吸机参数，如胸片以肺不张为主，血气分析 PaO_2 明显降低时，选较高的最大吸气压力（PIP）2.45～2.94 kPa（25～30 cmH_2O），呼气末正压（PEEP）＜0.49 kPa（5 cmH_2O）；如胸片以肺气肿为主或血气分析以 $PaCO_2$ 增高为主，则 PIP 应稍降低至 1.96～2.45 kPa（20～25 cmH_2O），PEEP 为 0.29 kPa（3 cmH_2O），呼吸频率稍快，40～50 次/分，并适当延长呼气时间。机械通气的快频率可使血 pH 升高，用于降低肺动脉高压，治疗 PPHN。对机械通气失败者应用高频振荡通气（HFOV）、体外膜肺（ECMO）或液体通气（LV）等治疗。

（三）对症治疗

1. 抗生素　对继发细菌感染者，可根据气道吸出物、血培养及药敏试验结果选用有效抗生素治疗。

2. 维持液体与酸碱平衡　供给营养和液量，保证内环境稳定。不能经口喂养者可鼻饲或静脉滴注营养液，维持血压、血糖、血气正常。改善通气后，如果血气分析中碱剩余为－6～－10 时，在保证通气的条件下，用碳酸氢钠纠正酸中毒。严重者常伴有肺水肿、脑水肿或心力衰竭，适当限制液体。

3. 维持循环与组织灌注　参见“新生儿呼吸窘迫综合征”一节。

4. PPHN 治疗　参见“新生儿持续肺动脉高压”一节。

5. 气胸或纵隔积气治疗　轻者可等待其自然吸收，肺压缩超过 50%者应立即穿刺抽气或胸腔插管闭式引流。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　主要观察呼吸困难、青紫、两肺呼吸音等，同时观察是否发生并发症，如气胸、纵隔气肿、肺动脉高压等。根据病情变化及时检测血气分析，观察肺通气、换气功能及有无酸中毒，并复查胸片以了解疾病变化。

2. 预后　无症状型或普通型经治疗后预后较好。重型患儿常因并发气胸、肺动脉高压、继发感染而出现病情恶化，并发气漏。重型患儿在进入慢性期后仍离不开氧气供给，病程迁延有两种可能，一种是肺部继发感染未能控制，另一种为形成慢性肺部疾病（CLD），可持续 1 个月以上，然后逐渐好转。

【治疗经验与解析】

1. 影响发病的轻重及预后的关键是复苏过程中的清理呼吸道工作。在气道

未吸清之前，切勿做正压通气，以免将胎粪污染物压向肺内。

2. 当吸氧（浓度>60%）不能纠正低氧血症时，或有反复呼吸暂停时应使用人工通气，可应用间歇正压呼吸（IPPV）+呼气末正压（PEEP）。加压吸氧或常频通气易使肺气肿的肺泡破裂造成气胸，有条件时最好使用高频振荡通气。

3. 肺内胎粪的清除依赖于巨噬细胞吞噬，糖皮质激素可抑制巨噬细胞功能，应慎用或不用。

第八节　新生儿持续肺动脉高压

新生儿持续肺动脉高压（persistent pulmonary hypertension of the newborn，PPHN）又称持续性胎儿循环（PFC），是由于多种原因导致生后肺血管阻力持续性增高，肺动脉压超过体循环动脉压，使由胎儿型循环过渡至正常“成人”型循环发生障碍而引起的心房及（或）动脉导管水平血液的右向左分流，临床上出现严重低氧血症等症状的临床综合征。本病多见于足月儿或过期产儿。与 PPHN 发生的相关因素有：① 宫内慢性缺氧或围产期窒息；② 肺实质性疾病：如呼吸窘迫综合征（RDS）、胎粪吸入综合征等；③ 肺发育不良：包括肺实质及肺血管发育不良；④ 心功能不全：病因包括围产期窒息、代谢紊乱、宫内动脉导管关闭等；⑤ 肺炎或败血症：由于细菌或病毒、内毒素等引起的心脏收缩功能抑制，肺微血管血栓，血液黏滞度增高，肺血管痉挛等。

【诊断标准】 引自 2002 年中华医学会儿科学分会新生儿学组《新生儿持续肺动脉高压诊疗常规》。

诊断依据　在适当通气情况下，新生儿早期仍出现严重发绀、低氧血症、胸片病变与低氧程度不平行，并除外气胸及发绀型先天性心脏病者，均应考虑 PPHN 的可能。

（1）临床表现：多为足月儿或过期产儿，常有羊水被胎粪污染的病史。生后除短期内有呼吸困难外，常表现为正常。然后在生后 12 小时内可发现有发绀、气急，而常无呼吸暂停、三凹征或呻吟。

（2）体检及辅助检查：可在左或右下胸骨缘闻及三尖瓣反流所致的心脏收缩期杂音，但体循环血压正常。动脉血气显示严重低氧，PaO_2<6.0 kPa（45 mmHg），$PaCO_2$相对正常。约半数患儿胸部 X 线片示心脏增大。对于单纯特发性 PPHN，肺野常清晰，血管影少；其他原因所致的 PPHN 则表现为相应的胸部 X 线特征，如胎粪吸入性肺炎等。心电图检查可见右室占优势，也可出现心肌缺血表现。

（3）诊断试验：

高氧试验：头罩或面罩吸入 100%氧气 5～10 分钟，如缺氧无改善或测定动脉导管后 PaO_2<50 mmHg 时，提示存在 PPHN 或发绀型先心病所致的右向左血液分流。

动脉导管开口前(常取右桡动脉)与开口后的动脉(常为左桡动脉、脐动脉或下肢动脉)血 PaO_2 差:当两者差值≥15 mmHg 或两处的经皮血氧饱和度差>10%,又同时能排除先心病时,提示患儿有 PPHN 并存在动脉导管水平的右向左分流。

高氧高通气试验:对高氧试验后仍发绀者在气管插管或面罩下行气囊通气,频率为 100~150 次/分,使 $PaCO_2$ 下降"临界点"(20~30 mmHg)。PPHN 患儿的 PaO_2 可≥100 mmHg,而发绀型先心病患儿血 PaO_2 增加不明显。如需较高的通气压力(>40 cmH_2O)才能使 $PaCO_2$ 下降至临界点,则提示 PPHN 患儿预后不良。

超声多普勒检查:用该方法能排除先心病的存在,并能评估肺动脉压力。

1) 肺动脉高压的间接征象:① 右室收缩前期与右室收缩期时间的比值(RVPEP/RVET):正常为 0.35 左右,>0.5 时肺动脉高压机会极大。② 肺动脉血流加速时间(AT)及加速时间/右室射血时间比值(AT/RVET):其值缩小提示肺动脉高压。③ 左或右肺动脉平均血流速度:流速降低提示肺动脉高压。

2) 肺动脉高压的直接征象:① 根据动脉导管水平的血流方向可确定右向左分流、双向分流或左向右分流。也将可多普勒取样点置于动脉导管内,根据流速,参照体循环压,以简化柏努利(Bemoulli)方程(压力差= 4×速度^2)计算肺动脉压力。② 利用肺动脉高压患儿的三尖瓣反流,以连续多普勒测定反流流速,以简化柏努利方程计算肺动脉压:肺动脉收缩压=4×反流血流速度^2+CVP(假设 CVP 为 5 mmHg)。当肺动脉收缩压≥75%体循环收缩压时,可诊断为肺动脉高压。③ 直接观察心房水平经卵圆孔的右向左分流,如不能显示,还可采用 2~3 ml 生理盐水经上肢或头皮静脉(中心静脉更佳)快速推注,如同时见"雪花状"影由右房进人左房,即可证实右向左分流。

【治疗方案】 主要引自 2002 年中华医学会儿科学分会新生儿学组《新生儿持续肺动脉高压诊疗常规》。

(一) 治疗目的 是降低肺血管阻力、维持体循环血压、纠正右向左分流和改善氧合。

(二) 人工呼吸机治疗

1. 采用高通气治疗,将 PaO_2 维持在 80 mmHg 左右,$PaCO_2$ 30~35 mmHg。当患儿经 12~48 小时趋于稳定后,可将氧饱和度维持在>90%,为尽量减少肺气压伤,此时可允许 $PaCO_2$ 稍升高。

2. 如患儿无明显肺实质性疾病,呼吸频率可设置为 60~80 次/分,吸气峰压(PIP)25 cmH_2O 左右,呼气末正压(PEEP)2~4 cmH_2O,吸气时间 0.2~0.4 秒,呼吸机流量 20~30 L/min。

3. 当有肺实质性疾病时,可用较低的呼吸机频率、较长的吸气时间,呼气末正压可设置为 4~6 cmH_2O。如氧合改善不理想,可应用高频振荡通气(HFOV)治疗。

4. 严重PPHN时可应用体外膜肺(ECMO)治疗，用于胎龄34～35周以上、体重≥2 000 g、无凝血或出血机制障碍、无严重心脏或脑部损害的患儿。治疗指征为：① PIP>3.7 kPa (38 mmHg)，肺泡-动脉氧分压差($A-aDO_2$)>82.7 kPa (620 mmHg)，持续8小时者；② 氧合指数(OI)≥40，于2小时内连续3次者；③ 急性恶化，pH<7.15，PaO_2<5.3 kPa(40 mmHg)，持续2小时者；④ $PaCO_2$>6.7 kPa (50 mmHg)，PaO_2<6.7 kPa (50 mmHg)，持续6小时者。

（三）碱化血液

1. 进行常频机械通气时，应用快频率(>60次/分)，维持动脉血pH 7.40～7.55，$PaCO_2$ 30～35 mmHg，PaO_2 10.6～13.3 kPa (80～100 mmHg)或经皮血氧饱和度97%～99%。

2. 改善外周血液循环，使用碳酸氢钠静脉滴注的方法，使血pH增高达7.40～7.55。

（四）维持体循环压力

1. 维持正常血压，当有血容量丢失或因应用血管扩张剂后血压降低时，可输注5%的白蛋白、血浆或全血。

2. 使用正性肌力药物，可用多巴胺，每分钟2～10 μg/kg和(或)多巴酚丁胺每分钟2～10 μg/kg静脉滴注。

（五）氧化亚氮(NO)吸入

1. 常用治疗PPHN的NO剂量开始用20×10^{-6}(20 ppm)浓度，可在4小时后降为$(5\sim6)\times10^{-6}$(5～6 ppm)维持；一般持续24小时，也可以用数日或更长时间。

2. 应持续监测吸入气NO和NO_2浓度，间歇测定血高铁血红蛋白的浓度(可每12小时测定1次)，使其水平不超过7%。如>7%应用维生素C 500 mg静脉滴注。

3. 早产儿应用NO后应密切观察，注意出血倾向。

（六）药物降低肺动脉压力　可试用下列药物，但应注意它们都不是选择性肺血管扩张剂，应用时应注意有降低体循环压的不良反应。① 2.5%硫酸镁：负荷量为100 mg/kg，20分钟静脉滴注；维持量为每小时20～150 mg/kg，持续静脉滴注，可连续应用1～3日，但需监测血钙和血压。② 前列腺素E_1：常用静脉维持量为每分钟0.01～0.4 μg/kg。③ 前列环素(PGI_2)：开始剂量为每分钟0.02 μg/kg静脉滴注，在4～12小时内逐渐增加到0.06 μg/kg，并维持，可用3～4日。④ 妥拉唑啉(妥拉苏林)：因有胃肠道出血、体循环低血压等不良反应，已较少用于PPHN。

（七）保持患儿镇静　可应用吗啡，每次0.1～0.3 mg/kg皮下注射，或以每小时0.1 mg/kg静脉滴注维持；或用芬太尼，每小时3～8 μg/kg静脉滴注维持。

必要时应用肌松剂，如潘可龙（潘可罗宁，潘库溴铵，本可松），每次 0.1 mg/kg 静脉推注，维持量为 0.04～0.1 mg/kg，每 1～4 小时 1 次静脉推注。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中监测动脉血气、经皮血氧饱和度、血压、生命体征、血电解质、毛细血管再充盈时间等。PPHN 的病情估计及疗效评价常用指标有：① 肺泡-动脉氧分压差（$A-aDO_2$），用于评估肺内动静脉分流量。$A-aDO_2=(713\ mmHg\times FiO_2)-[(PaCO_2/0.8)+PaO_2]$；② 氧合指数（OI），用于评估氧合效率。$OI=FiO_2\times$平均气道压（$cmH_2O$）$\times 100/PaO_2$。

2. 并发症观察　PPHN 的并发症一般不是 PPHN 所致，而是原发病或治疗方法所致。过度通气可导致肺气漏如间质气肿、气胸等，以及慢性肺部病变（CLD）。低氧、低碳酸血症、低血压，可导致颅内出血。ECMO 并发症为凝血机制障碍、颅内出血、栓塞、感染。血管扩张剂应用可导致低血压。吸入 NO 可与血红蛋白结合产生高铁血红蛋白血症，NO 与 O_2 结合产生 NO_2，可损伤肺组织，并可延长出血时间，高浓度 NO 可使肺表面活性物质失活。

3. 预后　取决于原发病、治疗方法等。总存活率 77%。在机械通气治疗中，预后不良的因素有：① 严重的肺发育不良，而不能降低 $PaCO_2$；② 通气压力>3.43～3.8 kPa；③ $PaCO_2$ 临界值小于 2.67 kPa 才能维持 PaO_2 在 6.67 kPa；④ PaO_2 极不稳定；⑤ 通气频率>130 次/分；⑥ 肺泡-动脉氧分压差≥8 kPa。

【治疗经验与解析】

1. 在 PPHN 治疗中，除了机械通气治疗外，首选 NO 吸入。应用过度通气或碳酸氢钠碱化血液时，动脉血 pH 增高、较低的 $PaCO_2$ 可降低肺动脉压，但是如果 $PaCO_2$ 在 2.5～3.5 kPa（19～26 mmHg），可导致脑血流量下降 50%，引起脑缺血，在早产儿可导致中枢神经损伤，也可导致心输出量下降。因此须严格控制 $PaCO_2$ 的变化范围。有学者认为 $PaCO_2$ 不宜太低，主张较保守的高通气法，即维持 $PaCO_2$ 在 35～40 mmHg。

2. 血管扩张剂酚妥拉明、妥拉唑啉、硝普钠、硫酸镁虽能降低肺动脉高压，但也引起全身血压下降，可因体循环压力低于肺动脉压，使右向左分流进一步增多，加重低氧血症与酸中毒，因此目前一般不主张应用。如 PPHN 继发于肺发育不良，使用硫酸镁可使肺通气/血流比例失调、病情恶化，应禁用。大剂量硫酸镁可导致低血压、低血钙，治疗中应监测血压、血钙。前列环素具有选择性扩张肺血管的作用，可使肺血管阻力下降，而全身血压保持正常，因此有人认为可代替 NO 治疗 PPHN。

第九节　感染性肺炎

感染性肺炎（infectious pneumonia）是发生在产前、产时或产后，由细菌、病毒或其他病原体引起的肺部感染性疾病。根据病因、病史可分为 3 种类型：① 产前

感染:是病原体通过血行侵袭胎儿,孕妇可有妊娠晚期感染或胎膜早破史。② 产时感染:是通过羊水感染所致,可有产程延长、胎儿吸入污染的羊水、产道分泌物或断脐不洁史。③ 产后感染:是通过呼吸道途径或医源性传播所致,多因密切接触者有呼吸道感染史,或患儿有其他部位感染史或接受过侵入性医疗操作所致。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 母亲可有妊娠晚期感染史和(或)有羊膜早破史。患儿可有窒息、吸入污染羊水、皮肤等感染史,或有感染接触史等。

2. 有呼吸系统的症状体征,呼吸急促、口吐白沫、青紫、呻吟、肺部湿啰音。

3. 胸部 X 线片呈现两肺纹理增粗,或两肺野见斑片状阴影等。

4. 外周血白细胞计数、中性粒细胞升高,血 C 反应蛋白(CRP)升高,或脐血 IgM>200 mg/L。

5. 气道吸出物或血培养阳性,或病原体抗原或特异性 IgM 阳性。

具备上述第 1～4 项可临床诊断本病,同时具备第 5 项可做病原学诊断。

（二）分型诊断

1. 产前感染性肺炎　生后 24 小时内发病,多有窒息史,窒息复苏后可见呼吸快、呻吟、反应差、体温不稳定,逐渐出现肺部湿啰音等表现。血行感染者缺乏肺部体征。脐血 IgM>200 mg/L 或特异性 IgM 增高。血白细胞计数多正常。

2. 产时感染性肺炎　生后数日至数周后发病,临床表现因感染的病原体不同而差别较大,且容易发生全身感染。脐血特异性 IgM 增高,或胃液及气管分泌物涂片、培养可阳性。

3. 产后感染性肺炎　起病较缓慢,常先有上呼吸道感染症状,接着出现呼吸急促、鼻扇、口吐白沫、三凹征、发热、肺部湿啰音等表现。鼻咽分泌物培养、病毒分离或抗原检查可阳性,血特异性 IgM 可阳性。胸部 X 线表现为局灶性或弥漫性炎症。

【治疗方案】

（一）一般治疗　注意保暖,合理喂养,防止呛吸而加重病情。供给足够的营养与液体,不能耐受经口喂养者可采用静脉营养,常用血浆、氨基酸、脂肪乳剂等,总液量控制在每日 60～80 ml/kg,24 小时静脉滴注,速度以每小时 3～4 ml/kg 为宜,保持水、电解质及酸碱平衡。输液勿过多过快,以免发生心力衰竭和肺水肿。

（二）呼吸管理　保持呼吸道通畅。雾化吸入,体位引流,气管分泌物多时定时翻身拍背、及时吸痰。气管分泌物多时积极进行胸部物理治疗。有低氧血症时,可用鼻导管、面罩、头罩供氧,维持 PaO_2 60～80 mmHg。凡有明显呼吸困难和发绀,或反复呼吸暂停,经多次吸痰、氧疗等治疗症状仍未改善,血 $PaCO_2$ > 9.3 kPa(70 mmHg)和 PaO_2 < 6.65 kPa(50 mmHg)者,须考虑机械通气。参见"急

性呼吸衰竭”一节。

（三）药物治疗

1. 抗感染治疗　针对病原选用敏感抗生素。产前和产时感染者多为大肠埃希菌等所致，选用针对革兰阴性杆菌的抗生素，如氨苄西林、头孢噻肟等。产后感染者多为金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌等所致，选用广谱抗生素如头孢呋辛、头孢曲松。获得药敏试验结果后可进行调整。李斯特菌肺炎可用氨苄西林，衣原体肺炎首选红霉素，医院内感染者耐药菌株较多，应根据药敏试验结果选用。病毒感染者可用抗病毒药物，单纯疱疹病毒性肺炎可用阿昔洛韦，巨细胞病毒性肺炎可用更昔洛韦。参见“肺炎”一节。

2. 免疫疗法　重症肺炎及极低出生体重儿可辅以免疫疗法，如静脉滴注免疫球蛋白每日 400 mg/kg，连用 3～5 日，或应用重组粒细胞集落刺激因子，提高患儿的抗病能力。

3. 纠正酸中毒　合并酸中毒时，在保证良好通气情况下，用 5%碳酸氢钠纠正，根据血气分析结果调整用量。

（四）其他治疗　出现胸腔积液、脓气胸时可进行闭式引流、抽气排脓。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察呼吸情况、肺部体征、血气分析等。治疗数日后，如病情好转可见呼吸困难改善，能自主呼吸，青紫及呻吟消失，食欲增加。听诊两肺啰音逐渐减少至消失，血气分析正常，1～2 周复查胸片正常。重症患儿治疗后呼吸系统症状不改善，甚至病情恶化时，要注意合并症或并发症发生的可能，如先天性心脏病、肺气肿、气胸、肺不张等，应及时作出相应诊治措施。

2. 治愈标准　① 体温正常、反应活泼、食欲正常。② 呼吸系统症状消失。③ 肺部啰音消失，肺气肿、纵隔气肿、气胸等吸收，肺不张消失。④ 胸部 X 线表现正常。⑤ 能自主呼吸，在自主呼吸状态下不出现发绀，血 PaO_2 及 $PaCO_2$ 正常。

【治疗经验与解析】

1. 应尽可能进行病原学检查，针对致病菌并结合当地细菌的耐药特点选用敏感抗生素。细菌培养结果未出时，可先应用氨苄西林或第三代头孢菌素，严重者可合用二者。疑为耐药细菌可应用氨苄西林＋舒巴坦、阿莫西林＋克拉维酸、头孢哌酮＋舒巴坦，以后可根据羊水、气道分泌物的培养结果调整抗生素。新生儿禁用氨基糖苷类药物。对于抗感染治疗效果欠佳者，应注意机会致病菌、厌氧菌、真菌等感染，及时取分泌物培养及药物试验，选用敏感抗生素。

2. 近年来医院内感染增多，尤其在早产儿、低出生体重儿、病程较长者，由于医护人员洗手不勤或医用器械消毒不严格易引起多重感染，应注意医用器械的消毒，谨慎进行侵入性医疗操作。

3. 对胎膜早破＞18 小时或母亲有发热或羊膜炎的新生儿，应常规进行细菌感染的实验室检查，并预防性应用抗生素 48～72 小时。如无感染的临床表现和

实验室证据，再停用抗生素。

第十节 新生儿出血症

新生儿出血症（hemorrhagic disease of the newborn）又称新生儿自然出血症或维生素 K 依赖性出血症，是由于新生儿缺乏维生素 K 引起Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ凝血因子活性降低而导致的一种自限性出血性疾病。发病原因为肝脏储存维生素 K 少，维生素 K 的合成、摄入、吸收少。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 有皮肤、脐带残端出血、消化道出血、头颅血肿或颅内出血等表现。

2. 凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间延长，血小板计数、出血时间、血块退缩试验、凝血酶时间和纤维蛋白原正常。

3. 维生素 K_1 治疗有效。

4. 排除新生儿咽下综合征、应激性溃疡、肠炎、弥散性血管内凝血（DIC）、先天性血小板减少性紫癜、先天性凝血因子缺乏等新生儿出血性疾病。

具备上述第 1～4 项可确诊本病。

（二）分型诊断

1. 早发型　生后 24 小时内发病，孕母常有使用干扰维生素 K 代谢的药物史，如抗凝药（双香豆素）、抗惊厥药（苯妥英、苯巴比妥）、抗结核药（利福平）等。多为头颅血肿、脐带残端出血，也可有皮肤出血、消化道出血、颅内出血等。

2. 经典型　生后 2～7 日发病，早产儿可迟至 2 周。多为母乳喂养的健康足月儿。出血部位多为胃肠道，也见于脐残端、皮肤受压及穿刺处。出血多为少量或中等量，多为自限性。

3. 晚发型　与纯母乳喂养有关者在出生 1～3 个月发病，与长期腹泻、长期使用抗生素或全胃肠外营养、肝胆疾患等有关者在生后 1 年内发病。颅内出血多见，预后不良。

【治疗方案】

（一）一般治疗　胃肠道出血时应暂禁食，静脉补充营养，保持安静，注意保暖。

（二）药物治疗

1. 维生素 K_1　对发生出血的新生儿立即给予维生素 K_1 1～5 mg，缓慢静脉推注或皮下注射或肌内注射。对于严重出血者，应避免肌内注射用药，包括肌内注射维生素 K_1，由于可引起注射部位出血或形成血肿。缓慢静脉推注维生素 K_1，速度 1 mg/min，见效快，不发生注射部位出血或形成血肿，在注射后 4 小时凝血酶

原时间恢复正常。注意静脉推注速度不能过快，过快可引起面色潮红、支气管痉挛、心动过速、血压下降。也可采用维生素 K_1 皮下注射的方法，药物吸收较快，注射后需压迫止血。一般注射 1～2 次后出血可停止。如出血较重，可每日注射 1 次，连用 3～5 日。

2. 血液制品　早产儿肝功能不成熟，合成凝血因子差，维生素 K_1 治疗常不能迅速奏效，可输新鲜冰冻血浆 10～20 ml/kg，或静脉滴注凝血酶原复合物，每日 10 U/kg，补充凝血因子。严重者大量出血后导致贫血，可输红细胞悬液 0.5～1 U/10 kg。

3. 局部出血处理

(1) 脐部出血：可局部应用止血药如凝血酶、明胶海绵等加压包扎。

(2) 消化道出血：粪便仅有少量血丝时不必处理。出血较多者暂禁食，在排除穿孔后可以留置胃管，冷盐水洗胃，应用去甲肾上腺素 4～8 mg 加入生理盐水 100 ml中，每次 2～3 ml 经胃管注入止血。对于反复呕血者，给予凝血酶 50 U，溶于生理盐水 5 ml 中经胃管注入，保留胃管，每 4～8 小时给予凝血酶 1 次，或用巴曲酶(立止血)0.5 kU 经胃管注入或肌内注射。

(3) 颅内出血：经上述止血治疗的同时，应给予脱水、止痉等对症处理。详见“新生儿颅内出血”一节。

(4) 肺出血：参见“新生儿肺出血”一节。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗后观察出血部位是否较快停止出血。出血严重者观察呼吸、心率、血压是否平稳无波动。严重出血者或合并颅内出血时，会出现休克、颅内高压、惊厥甚至死亡，注意及时预防治疗。大量出血后导致失血性休克，应及时纠正。

2. 治愈标准　出血停止，凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间恢复正常，贫血纠正，无颅内或其他脏器出血导致的后遗症现象。

【治疗经验与解析】

1. 新生儿生后常规肌内注射 1 次维生素 K_1 1～5 mg，早产儿连用 3 日，可预防本病发生。凡遇不明原因的新生儿期出血均须及时予以维生素 K_1 治疗。对于早产儿、极低出生体重儿及有肝胆疾病者，如肝炎综合征、先天性胆道闭锁、长期腹泻等新生儿需每周肌内注射 1 次维生素 K_1，连用 1～2 个月，可预防本病发生。母乳喂养时，哺乳母亲应多吃含维生素 K 丰富的饮食，如绿叶蔬菜、豆类、肝及蛋类等，可口服维生素 K_1 每次 20 mg，每周 2 次。纯母乳喂养的婴儿可在生后 1 个月、2 个月肌内注射维生素 K_1 1 mg 各 1 次，以预防晚发型维生素 K 缺乏症。

2. 防治本病用维生素 K_1，不用维生素 K_3 或维生素 K_4，后二者可加重高胆红素血症，对葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏者可引起急性溶血。

第十一节　新生儿肺出血

新生儿肺出血（neonatal pulmonary hemorrhage）是指由于严重缺氧、感染、DIC 等原因导致的累及 2 个肺叶以上的新生儿肺部大量出血性疾病。本症多发生在各种严重疾病的晚期，是新生儿死亡的重要原因。发病有两个高峰，第 1 个高峰在生后第 1 日，见于新生儿窒息、NRDS、胎粪吸入综合征、肺发育不良等；第 2 个高峰在生后第 6～7 日，见于败血症、重症肺炎、新生儿寒冷损伤综合征等。先天性心脏病导致严重肺充血也可引起新生儿肺出血。

【诊断标准】　引自 2001 年中华医学会儿科学分会新生儿学组《新生儿肺出血的诊断与治疗方案》。

（一）临床诊断

1. 具有肺出血原发病和高危因素　窒息缺氧、早产和（或）低体重、低体温和（或）寒冷损伤、严重原发疾病（败血症、心肺疾患）等。

2. 症状和体征　除原发病症状与体征外，肺出血可有下列表现：① 全身症状：低体温，皮肤苍白，发绀，活动力低下，呈休克状态，或可见皮肤出血斑，穿刺部位不易止血。② 呼吸障碍：呼吸暂停，呼吸困难，吸气性凹陷，呻吟，发绀，呼吸增快或在原发病症状基础上临床表现突然加重。③ 出血：鼻腔、口腔流出或喷出血性液体，或于气管插管后流出或吸出泡沫样血性液。④ 肺部听诊：呼吸音减低或有湿啰音。

（二）X 线检查　典型肺出血胸部 X 线表现：① 广泛的斑片状阴影，大小不一，密度均匀，有时可有支气管充气征。② 肺血管淤血影。两肺门血管影增多，两肺或呈较粗网状影。③ 心影轻至中度增大，以左室增大较为明显，严重者心胸比 >0.6。④ 大量出血时两肺透亮度明显降低或呈白肺征。⑤ 可见到原发性肺部病变。

（三）实验室检查

1. 血气分析可见 PaO_2 下降，$PaCO_2$ 升高；酸中毒多为代谢性，少数为呼吸性或混合型。

2. 外周血红细胞与血小板减少。

具备上述第（一）项，可临床诊断本病。X 线检查和实验室检查作为确诊依据。

【治疗方案】　主要引自 2001 年中华医学会儿科学分会新生儿学组《新生儿肺出血的诊断与治疗方案》。

（一）呼吸支持

1. 保持气道通畅　立即气管插管，吸净血性分泌物，保持气道通畅，须每隔 1 小时吸痰 1 次，如血性分泌物多，还须缩短吸痰时间，直至气道内不见血性分泌

物、肺部湿啰音消失、血气分析中 PaO_2 >6.65 kPa(50 cmH_2O)时，才可延长吸痰间隙时间，并逐渐降低呼吸机参数直至撤机。

2. 机械通气　若肺出血发生在原发病应用机械通气过程中，则须立即提高各参数。

(1) 应用指征：未进行机械通气的肺出血高危患儿，为了能在肺出血前即使用机械通气，可参考评分标准(表2-11)，分值≤2分者可观察；3～5分者应使用机械通气，可用间歇正压通气(IPPV)/呼气末正压(PEEP)；≥6分者，尽管使用效果也不理想。

(2) 呼吸机参数：在肺出血发生前的原发病机械通气时，如发现肺顺应性差，平均气道压(MAP)≥15 cmH_2O 应注意肺出血可能。MAP＝K×(PIP×TI＋PEEP×TE)/(TI＋TE)。K为常数，正弦波为0.5，方形波为1.0，TI为吸气时间，TE为呼气时间。MAP应用范围一般为5～15 cmH_2O。发生肺出血的初始参数为，吸入氧浓度(FiO_2)0.6～0.8，PEEP 6～8 cmH_2O(1 cmH_2O＝0.098 kPa)，呼吸次数(RR)35～45次/分，最大吸气峰压(PIP)25～30 cmH_2O，吸呼比(I/E)1∶(1～1.5)，气体流量(FL)8～12 L/分。早期每30～60分钟测血气1次，作为调整呼吸机参数的依据。如30分钟后 PaO_2 <50 mmHg，可将PIP加至30～35 cmH_2O，PEEP 8～9 cmH_2O，I/E(1.5～2)∶1。在肺出血治疗期间，当PIP<20 cmH_2O、MAP<7 cmH_2O，仍能维持正常血气时，常表示肺顺应性趋于正常，肺出血基本停止。若PIP>40 cmH_2O 时仍有发绀，说明肺出血严重，患儿常常死亡。呼吸机撤机时间必须依据肺出血情况及原发病对呼吸的影响综合考虑。

表2-11　使用持续正压通气的评分标准

评分	体重(g)	肛温(℃)	血pH	呼吸衰竭类型
0	>2 449	>36	>7.25	无
1	1 449～2 449	30～36	7.15～7.25	Ⅰ型
2	<1 449	<30	<7.15	Ⅱ型

（二）药物应用

1. 止血药　于气道吸引分泌物后，滴入巴曲酶0.2 kU加注射用水1 ml，注入后用复苏囊加压供氧30秒，促使药物在肺泡内弥散，以促使出血部位血小板凝集。同时用巴曲酶0.5 kU加注射用水2 ml静脉注射，用药后10分钟气管内血性液体即有不同程度减少，20分钟后以同样方法和剂量再注入，共用药2～3次；或用1∶10 000肾上腺素0.1～0.3 ml/kg气管内滴入，可重复2～3次，注意监测心率。

2. 纠正凝血障碍　根据凝血功能检查结果，如仅为血小板少于 80×10^9/L，为预防DIC发生，可用超微量肝素每小时1 U/kg静脉滴注，或6 U/kg静脉推注，每6小时1次，以防止微血栓形成。如已发生新生儿DIC，高凝期给予肝素31.2～

62.5 U(0.25～0.5 mg/kg)静脉滴注，每 4～6 小时 1 次，同时输新鲜冰冻血浆、浓缩血小板，可预防出血发生。参见“弥散性血管内凝血”一节。

3. 保持心功能　可用多巴胺每分钟 5～10 μg/kg 静脉滴注，以维持收缩压≥50 mmHg (1 mmHg= 0.133 kPa)。如发生心功能不全，可用快速洋地黄类药物控制心力衰竭。参见“充血性心力衰竭”一节。

（三）支持治疗

1. 一般治疗　积极治疗原发病。注意保暖，供氧、改善通气后，根据病情用适量的碳酸氢钠纠正酸中毒。限制输液量，以每日 60～80 ml/kg，速度以每小时 3～4 ml/kg 为宜，以免加重肺水肿和心力衰竭。

2. 补充血容量　对肺出血致贫血的患儿可输红细胞悬液或新鲜血，每次 10 ml/kg，维持红细胞压积>0.45。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　原发病治疗有效者一般情况逐渐好转，体温正常，表现活泼，呼吸暂停或呼吸困难改善，三凹征及发绀消失。如治疗 5～7 日上述表现未能好转，应注意发生肺出血的可能。应用上述治疗后注意监测呼吸、心率、血压、血气分析。

2. 预后　本病预后较差，肺出血病死率>75%。尽可能早诊断、早治疗才有可能改善预后。预防肺出血是非常重要的，包括预防早产及低体温，早期治疗窒息缺氧、感染、高黏滞血综合征、酸中毒、急性心力衰竭、呼吸衰竭等，避免发生输液过量或呼吸机使用不当。

【治疗经验与解析】　一旦发生肺出血，血性分泌物阻塞气道，极易造成窒息而死亡。所以，在原发病治疗过程中，严密观察病情变化，一旦可疑肺出血发生，必须争分夺秒，立即气管插管，吸净气道内血性分泌物后滴入止血药，保持气道通畅，然后给予正压呼吸，各参数初调值偏高，再辅以止血药，补充凝血因子等措施，能使肺出血的抢救成功率大大提高。

第十二节　红细胞增多症-高黏滞度综合征

红细胞增多症-高黏滞度综合征(polycythemia-hyperviscosity syndrome)是由于产前、产时或产后多种因素导致的、以静脉血红细胞压积>0.65、血黏滞度>18 cps/11.5 秒为特征的新生儿期血液系统疾病。根据病因可分为：① 主动型：由于宫内缺氧或先天性疾病所致，前者见于小于胎龄儿、过期产儿、母亲患有疾病或用药等。② 被动型：足月儿常见原因是脐带结扎过迟>3 分钟，其他原因有母-胎输血、双胎间输血的受血儿。本病可导致器官血流量减少、心输出量下降、胃肠道黏膜坏死、低血糖、高胆红素血症等。

【诊断标准】　出生 12 小时后静脉血红细胞压积≥0.65，血红蛋白≥220 g/L，

临床具备多血貌,可具有以下2项或2项以上者:① 神经系统异常:嗜睡、易激惹、抽搐;② 呼吸异常:呼吸增快、减慢或暂停;③ 消化功能紊乱:恶心、呕吐、腹胀、便血;④ 病理性黄疸;⑤ 低血糖。

【治疗方案】

(一) 对症治疗 可应用丹参注射液,每次1 ml/kg,每日1~2次加入葡萄糖溶液静脉滴注,疗程3~5日。出现惊厥者给予止惊药物,脑出血治疗参见“新生儿颅内出血”一节。低血糖治疗参见“新生儿低血糖症”一节。低血钙治疗参见“新生儿低钙血症”一节。高胆红素血症治疗参见“新生儿高胆红素血症”一节。呼吸窘迫治疗参见“急性呼吸衰竭”一节。循环系统治疗参见“新生儿缺氧缺血性心肌损害”一节。坏死性小肠结肠炎治疗参见“新生儿坏死性小肠结肠炎”一节。

(二) 部分换血治疗

1. 指征与目的 ① 生后12小时至1周静脉血红蛋白≥220 g/L、红细胞≥7.0×10^9/L、红细胞压积>0.65并出现诊断标准中的症状者。② 无症状但静脉血红细胞压积>0.70者。对于无症状、静脉血红细胞压积0.65~0.70的患儿,暂不换血,但应密切观察。换血的目的是抽出全血,输入新鲜冰冻血浆或5%白蛋白生理盐水或生理盐水,使静脉血红细胞压积<0.55。

2. 途径 ① 外周静-静脉全自动同步换血法:应用3台微量输液泵全自动操作,经头皮或上肢静脉或腋静脉输入,经股静脉输出;或经下肢静脉输入,经颈内静脉输出。② 外周动-静脉全自动同步换血法:经头皮静脉或手背静脉或足背静脉或大隐静脉输入,经颞浅动脉(首选)或桡动脉或肱动脉输出。③ 脐动脉-脐静脉双管同步换血法:经脐静脉输入,经脐动脉输出。④ 脐静脉-周围静脉双管同步换血法:经脐静脉输入,经周围静脉输出。

上述后两种方法现已少用,缺点如下:① 操作复杂,需作脐静脉插管或脐静脉切开术;② 存在管道无效腔,旧血换出率低;③ 换血量多时(治疗高胆红素血症时),换血过程对血压影响较大,易形成血栓或空气栓塞;④ 换血量多时,干扰门静脉系统压力和肠道的血供,可致肠道缺血坏死。在上述前两种方法中,外周静-静脉全自动同步换血法由于不影响输出动脉远端的局部血液供应,避免了局部缺血坏死和栓子、栓塞等不良后果,因而优于外周动-静脉全自动同步换血法。

3. 换血量 ① 换血量(ml)=总血容量(85 ml/kg)×(患儿静脉血红细胞压积-0.55)/患儿静脉血红细胞压积。② 轻症患儿8~10 ml/kg,重症患儿11~20 ml/kg。

4. 方法 术前禁食3~4小时或抽空胃内容物。患儿置于辐射抢救台上,多功能监护仪监护。输入路径应用静脉留置针,经第1台微量泵输入血浆(或生理盐水)。输出路径应用动脉留置针或静脉留置针,接入肝素化的输液管经第2台微量泵排血,排入无菌输液瓶中盛废血;输出路径也可接入三通管,一端接生理盐水稀释后的肝素液,浓度6.25 U/ml(肝素1 mg=125 U),以20~30 ml/h速度经

第3台微量泵泵入，肝素液不进入体内而进入排血管，以保证排血管道通畅；三通管另一端接排血管至盛废血的无菌输液瓶，微量泵置于排血管上。排血速度＝输入血浆(或生理盐水)速度＋肝素盐水速度20～30 ml/h，不超过200 ml/h。换血速度一般为100～180 ml/h，或每分钟1 ml/kg。术后禁食2～4小时。禁食期间监测血糖、血生化、血电解质、凝血功能、血气分析、血培养，输注葡萄糖，以预防低血糖。换血治疗过程中密切观察新生儿心率、呼吸、毛细血管充盈时间、肤色、血压。一旦出现异常，即放缓抽血速度，同时快速输入生理盐水或血浆。换血后12～24小时复查血常规，也可进行血液流变学检查。

5. 并发症　由于是部分换血，并发症少，包括血小板减少症、低钙血症、代谢性酸中毒，多发生在换血后72小时内，大多无症状且短暂，可对症处理。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察多血貌和各系统症状有无改善、监测生命体征，复查血常规、血糖、血钙、血气分析，也可进行血液流变学检查。

2. 预后　本病部分患儿无症状，有症状者经过对症处理和部分换血治疗后近期疗效较好。由于小于胎龄儿和新生儿窒息是本病的主要原因，因此预后取决于围产因素。

【治疗经验与解析】　本病多见于小于胎龄儿和新生儿窒息的患儿。本病的症状如神经系统症状等也是窒息患儿常见的症状，因此，这些症状不易区分是原发病所致还是本病所致。本病的治疗尚无统一方案，对有症状的患儿应予以部分换血治疗，以避免神经系统后遗症；但对无症状的患儿是否要换血治疗仍有争议，应根据情况个别对待。过去应用脐静脉插管法进行换血治疗，换血后坏死性小肠结肠炎的发病率增加。目前应用外周静-静脉全自动同步换血法、外周动-静脉全自动同步换血法，不影响肠道血液供应，换血后血液生化指标多无异常，基本无并发症。由于换血量少，因此可以用生理盐水替代血浆，不引起血液生化指标的明显改变，也无血浆传播病毒感染的危险。

第十三节　新生儿高胆红素血症

新生儿黄疸(neonatal jaundice)是指一组由于新生儿期各种原因导致的、以结合胆红素在体内积聚为主，当血中总胆红素＞85.5 μmol/L(成人＞34.2 μmol/L)时，引起肉眼可见的皮肤黏膜黄染及其他器官黄染的临床症候群。如果仅是血中总胆红素＞17.1 μmol/L，即为新生儿高胆红素血症(neonatal hyperbilirubinemia)。过去将足月儿血清胆红素浓度220.5 μmol/L (12.9 mg/dl)，早产儿257 μmol/L(15 mg/dl)作为区分生理性黄疸与病理性黄疸的界限，但调查表明34.4%正常足月新生儿血清胆红素浓度＞220.5 μmol/L，并非是病理性黄疸，说明病理性黄疸这一名称已不合适。此外，虽然一般认为足月儿血清胆红素＞342 μmol/L (20 mg/dl)，早产儿血清胆红素＞257 μmol/L可导致胆红素脑病，但

在小早产儿血清胆红素浓度<171 μmol/L (10 mg/dl)也可发生胆红素脑病,并非是生理性黄疸,说明生理性黄疸这一名称也不合适。由于"黄疸"一词指"肉眼可见的黄染",而早产儿光疗干预标准中包括"肉眼不可见的黄染",即血中总胆红素≥17.1 μmol/L,因此,黄疸这一名称也不合适。区分血清胆红素浓度是暂时性增高(传统称为生理性黄疸)还是非生理性增高(传统称为病理性黄疸),须考虑小时胆红素值、日龄胆红素值、本地区正常新生儿胆红素值的流行病学资料,以光疗标准作为判断暂时性(生理性)高胆红素血症与非生理性高胆红素血症较为合理。

【诊断标准】

(一) 暂时性高胆红素血症诊断依据

1. 血清总胆红素浓度未达到光疗标准,参见表 2 - 12、表 2 - 13。

2. 新生儿一般情况良好。

3. 足月儿在出生 2~3 日出现黄疸,4~5 日达高峰,在 2 周内消退。早产儿多在生后 3~5 日出现黄疸,5~7 日达高峰,在 4 周内消退。

4. 血清总胆红素浓度每日上升<85 μmol/L(5 mg/dl)。

(二) 非生理性高胆红素血症诊断依据

1. 血清总胆红素浓度达到光疗标准,参见表 2 - 12、表 2 - 13。

2. 生后 24 小时内出现黄疸。

3. 血清总胆红素浓度每日上升>85 μmol/L。

4. 血清结合胆红素>34 μmol/L(2 mg/dl)。

5. 黄疸持续时间较长,足月儿>2 周,早产儿>4 周。

6. 黄疸退而复现。

当新生儿黄疸出现上述情况之一时,考虑为非生理性高胆红素血症。

(三) 高胆红素血症分度诊断　引自 2006 年 Maisels 分度。

1. 轻度高胆红素血症　血清总胆红素浓度 34.2~221 μmol/L(2~12.9 mg/dl)。

2. 中度高胆红素血症　血清总胆红素浓度 221~342 μmol/L(12.9~20 mg/dl)。

3. 重度高胆红素血症　血清总胆红素浓度 342~428 μmol/L(20~25 mg/dl)。

4. 极重度高胆红素血症　血清总胆红素浓度>428~513 μmol/L(>25~30 mg/dl)。

(四) 胆红素脑病诊断依据　引自 2004 年美国儿科学会《胆红素脑病诊断标准》。

1. 急性胆红素脑病

(1) 初期:① 轻度迟钝;② 轻度肌张力低下,运动减少;③ 吸吮不好,哭声稍高尖。

(2) 中期：① 中度迟钝、激惹，肌张力变化不一，常增高；② 部分患儿出现颈后仰、角弓反张；③ 吃奶极少，哭声高尖。

(3) 极期：① 极度迟钝至昏迷；② 肌张力常增高，有些有颈后仰、角弓反张；③ 不进食，哭声高尖。

具备上述临床表现可诊断为急性胆红素脑病。

2. 慢性胆红素脑病

(1) 锥体外系运动异常(早产儿少见)：特别是手足徐动症。

(2) 注视异常：斜视及凝视性瘫，特别是不能上视。

(3) 听力异常：特别是神经感觉性听力丧失。

(4) 智力障碍：仅少数为智力缺陷。

具备上述临床表现可诊断为慢性胆红素脑病(多在 1 岁以后甚至更晚出现)。MRI 检查示基底节苍白球 T_2WI、T_1WI 高信号为重要诊断依据。

(五) 病因诊断

1. 新生儿溶血病　参见“新生儿溶血病”一节。

2. 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺乏症　参见“红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症”一节。

3. 感染性疾病　参见“败血症”、“肺炎”等章节。

4. 药物性黄疸　某些药物如维生素 K_3、磺胺等具有强氧化作用，可诱发新生儿溶血。孕母分娩前静滴大剂量缩宫素或无张的葡萄糖液，使胎儿处于低渗状态，易导致其红细胞通透性及脆性增加致溶血。有相应的用药史可资诊断。

5. 母乳性黄疸　① 足月儿多见。② 早发型黄疸生后 3～4 日发生，晚发型在生后 1 周后期发生，第 2 周达到高峰。继续喂养者黄疸在 3～12 周消退。③ 患儿一般情况良好，不伴肝脾大，无贫血，肝功能正常。④ 具备上述 3 项，将其他能引起新生儿黄疸的疾病逐一排除后，可试停母乳 3 日，如黄疸能迅速减轻，胆红素降低原水平的 50% 以上，可临床诊断本病。

6. 先天性甲状腺功能减低症　参见“先天性甲状腺功能减低症”一节。

7. 新生儿肝炎　参见“婴儿肝炎综合征”一节。

8. 胆管阻塞　见于先天性胆道闭锁、先天性胆总管囊肿、胆汁黏稠综合征及肝胆肿瘤等，均可导致肝内和肝外胆管阻塞，结合胆红素排泄障碍。临床表现为黄疸进行性加重，尿色黄，大便呈白陶土色，肝脾进行性增大，最后形成肝硬化伴腹水。腹部 B 超、CT 或核同位素扫描等可明确诊断。

9. 先天性遗传代谢性疾病　如半乳血糖症、糖原累积症、α_1-抗胰蛋白酶缺乏症、果糖不耐受症、酪氨酸血症、脂质累积病、先天性非溶血性黄疸等。检测特异性酶或肝组织活检可确诊。

【治疗方案】　主要引自中华医学会儿科学分会新生儿学组 2010 年《新生儿黄疸诊疗原则的专家共识》和 2001 年《新生儿黄疸干预推荐方案》。

（一）干预原则　干预方案应建立在病史、病程、体检和权衡利弊的基础上。适合我国国情的新生儿黄疸干预标准见表 2－12、表 2－13，说明如下。

1. 在治疗前，首先评估形成胆红素脑病的高危因素，新生儿处于某些病理情况下，如新生儿溶血、窒息、缺氧、酸中毒（尤其高碳酸血症）、败血症、高热、低体温、低蛋白血症、低血糖等，易形成胆红素脑病，如有上述高危因素应尽早干预。

2. 生后 24 小时以内出现黄疸者，应积极寻找病因，并给予积极的光疗措施。

3. 生后 24～72 小时、出院前出现黄疸者至少要检查 1 次血清胆红素，出院后 48 小时应于社区或医院复查胆红素，以监测胆红素水平。

4. 生后 7 日内（尤其是出生后 3 日内）接近但尚未达到干预标准者，应严密监测胆红素水平，以便得到及时治疗。无监测条件的地区和单位可适当放宽干预标准。

5. 早产儿胆红素增长速度快，肝脏及血脑屏障发育更不成熟，干预方案应有别于足月儿。早产儿黄疸治疗标准按照胎龄、日龄、出生体重而形成多条动态曲线。有形成胆红素脑病的高危因素的早产儿，应予以更早期的预防性光疗。

6. 在表 2－12 中，“考虑光疗”是指在该日龄的血清胆红素水平，可以根据临床病史、病程和体检作出判断，权衡利弊，选择光疗或严密监测胆红素。

7. 在表 2－12 中，“光疗失败”是指光疗 4～6 小时后，血清胆红素仍每小时上升 8.6 μmol/L (0.5 mg/dl) (1 mg/dl＝ 17.1 μmol/L)，如达到上述标准可视为光疗失败，准备换血。

表 2－12　不同出生日龄的足月新生儿黄疸干预标准

日龄	血清总胆红素界值(μmol/L)(mg/dl)			
	考虑光疗	光疗	光疗失败换血	换血加光疗
出生～1 日	≥103(≥6)	≥154(≥9)	≥205(≥12)	≥257(≥15)
1～2 日	≥154(≥9)	≥205(≥12)	≥291(≥17)	≥342(≥20)
2～3 日	≥205(≥12)	≥257(≥15)	≥342(≥20)	≥428(≥25)
＞3 日	≥257(≥15)	≥291(≥17)	≥376(≥22)	≥428(≥25)

表 2－13　不同胎龄/出生体重的早产儿黄疸干预标准（总胆红素界值 μmol/L，mg/dl）

胎龄/出生体重	出生～24 小时		24～48 小时		48～72 小时	
	光疗	换血	光疗	换血	光疗	换血
～28 周/＜1 000 g	≥17～86 (≥1～5)	≥86～120 (≥5～7)	≥86～120 (≥5～7)	≥120～154 (≥7～9)	≥120 (≥7)	≥154～171 (≥9～10)
28～31 周/1 000～1 500 g	≥17～103 (≥1～6)	≥86～154 (≥5～9)	≥103～154 (≥6～9)	≥137～222 (≥8～13)	≥154 (≥9)	≥188～257 (≥11～15)

续　表

胎龄/出生体重	出生～24 小时		24～48 小时		48～72 小时	
	光疗	换血	光疗	换血	光疗	换血
32～34 周/1 500～2 000 g	≥17～103 (≥1～6)	≥86～171 (≥5～10)	≥103～171 (≥6～10)	≥171～257 (≥10～15)	≥171～205 (≥10～12)	≥257～291 (≥15～17)
35～36 周/2 000～2 500 g	≥17～120 (≥1～7)	≥86～188 (≥5～11)	≥120～205 (≥7～12)	≥205～291 (≥12～17)	≥205～239 (≥12～14)	≥274～308 (≥16～18)

（二）光疗方法

1. 光照治疗

(1) 光源：蓝光最好（主峰波长为 425～475 nm），也可选择白光（波长 550～600 nm）或绿光（波长 510～530 nm）。

(2) 方法：单面光疗法、双面光疗法、毯式光纤黄疸治疗法。

(3) 时间：分连续和间歇照射。前者为 24 小时连续照射；后者是照 10～12 小时，间歇 14～21 小时。不论何法，应视病情而定。光疗后血清总胆红素低于光疗干预标准可考虑停止光疗。

(4) 监测：光疗后 4～6 小时复查总胆红素值，判断光疗效果。以后一般 12～24 小时测定 1 次，对新生儿溶血病及血清胆红素浓度接近换血指征者，应每 4～6 小时测定血清胆红素和红细胞压积比。光疗结束后，连续监测 2 日，以观察有无反跳现象。当反跳值超过光疗前水平时，需再次光疗。

2. 光疗注意事项

(1) 灯管连续使用 2 000～2 500 小时需更换新灯管。在治疗新生儿 Rh 溶血病等重症高胆红素血症时，应更换新灯管。

(2) 光疗箱要预热，待灯下温度在 30℃左右、湿度 50%时才放患儿入内。

(3) 用黑色、稍硬不透光纸片或布遮盖双眼，尿布遮盖生殖器。

3. 光疗的不良反应　光疗相当安全，基本无明显并发症。有一些相对较轻和一过性的并发症，常见表现有不显性失水增加、发热、腹泻、皮疹、核黄素缺乏、青铜症及低血钙等，停止光疗后不良反应均可消失。

(1) 发热：适当降低箱温，体温即可下降。

(2) 不显性失水增加：光疗时液体入量需增加 15%～20%（以每日 ml/kg 计）。用冷光源照射，可减少发热、不显性失水的不良反应。

(3) 腹泻：光疗后 3～4 小时即可出现绿色稀便。适当补液，停止光疗后可消失。

(4) 皮疹：光疗后 1～24 小时可出现红色斑丘疹，不必处理，停止光疗后可消失。

(5) 核黄素缺乏与溶血、贫血：光疗>24 小时可有核黄素缺乏，光疗中可口服维生素 B_2 每次 5 mg，每日 3 次，光疗后每日 1 次服 3 日。原有 G－6－PD 缺乏症

者可因核黄素缺乏发生溶血、贫血，需及时停止光疗。

(6) 青铜症：血清结合胆红素＞34.2 μmol/L（2 mg/dl）不宜光疗，＞68.4 μmol/L(4 mg/dl)禁忌光疗，光疗易发生青铜症。如出现肝脏增大，血清结合胆红素增加(＞68.4 μmol/L)，皮肤呈青铜色，称青铜症，宜停止光疗，青铜症将自行消退。

（三）换血疗法

1. 血液的选择

(1) Rh 血型不合时，采用 Rh 血型与母同型，ABO 血型与新生儿同型或 O 型血。在 Rh(抗 D)溶血病无 Rh 阴性血时，也可用无抗 D(IgG)的 Rh 阳性血。

(2) ABO 血型不合时，最好采用 O 型红细胞与 AB 型血浆混合后换血，也可选用 O 型或与子同型血液换血。浓缩洗涤红细胞或红细胞悬液与血浆比例为 2∶1，即每 10 ml 红细胞＋5 ml 血浆。

(3) 对有明显心力衰竭的患儿，可用血浆减半的浓缩血来纠正贫血和心力衰竭。

(4) 血液首选新鲜血(＜3 日)，在无新鲜血的情况下可使用深低温(－80℃)保存＜7 日的冷冻血。应用保存前去白细胞的血液换血，可减少经输血传播病毒等感染的危险。

(5) 换血前先将血液在室内预热，使之与体温接近。

2. 抗凝剂　每 100 ml 血加肝素 3～4 mg，换血后可用肝素半量的鱼精蛋白中和。枸橼酸盐保养液(ACD)可结合游离钙，引起低钙血症，故每换 100 ml 血应缓慢静脉推注 10%葡萄糖酸钙 1 ml(1～2 倍稀释后)，换血结束时再缓注 2～3 ml。ACD 血液含有高浓度葡萄糖，可引起高血糖，再刺激胰岛素分泌，使血糖降低；肝素血的血糖较低，易低血糖，故应监测血糖。

3. 换血方法

(1) 换血途径与方法：参见“红细胞增多症-高黏滞度综合征”一节。

(2) 换血量和换血速度：换血总量按 150～180 ml/kg，总量 400～600 ml，或 2 倍全身血容量，即换血总量＝80 ml×体重(kg)×2。三泵同步全自动换血的速度为每分钟 1～2 ml/kg。如用抽注法，每次静脉推注 3～5 ml/kg，间隔 15 秒，再抽血 3～5 ml/kg，推注和抽血速度要均匀，每分钟约 10 ml。总换血时间约 3 小时。有研究发现，小于 2 倍血容量换血对内环境影响相对较小，控制换血时间为 3～4 小时比小于 3 小时的胆红素清除率更高。

(3) 疗效评价：① 总胆红素清除率或换出率＝(换血前总胆红素－换血后总胆红素)/换血前总胆红素×100%。② 单位血量的胆红素换出率＝(换血前总胆红素－换血后总胆红素)/每千克体重换血量×100%。③ 换血总量的胆红素换出率＝(换血前总胆红素－换血后总胆红素)/总换血量×100%。

4. 不良反应

(1) 低钙血症：原因与处理见上述。

（2）高血糖或低血糖：原因见上述。高血糖治疗参见“新生儿高血糖症”一节。低血糖治疗参见“新生儿低血糖症”一节。

（3）贫血：原因包括O型血的抗A、B抗体导致的溶血，ACD血保养液稀释血液，成人的红细胞悬液的红细胞压积不高等，必要时可再输红细胞。

（4）血小板与白细胞减少：原因包括红细胞＋血浆混合的方法，造成了所含白细胞及血小板极少；库血中的血小板被破坏；使用肝素过量等。必要时可输血小板悬液。

（5）高血钾或低血钾：库血中的血钾较高，可导致高血钾。低血钾原因包括新鲜血红细胞破坏少于库血而ACD血保养液稀释血钾、枸橼酸盐与钾离子结合、胰岛素分泌使血糖血钾降低、枸橼酸在肝脏转化成碳酸氢钠使肾脏增加钾排出等。监测血钾，低血钾者补钾。

（6）低体温与代谢性酸中毒：用未加温的血换血可致低体温，低体温和库血与酸中毒有关。严重酸中毒者应用碳酸氢钠治疗。

（7）感染：同步全自动换血比抽注法减少感染机会。换血后使用抗生素3日预防感染。

（8）坏死性小肠结肠炎及肠穿孔：见于脐血管插管法，应用外周血同步全自动换血可避免。

（9）循环系统异常：高血压、低血压、心动过速、心动过缓、失血性休克、心力衰竭等，应用外周静-静脉同步全自动换血比其他途径换血对循环系统和血压的影响较少。心衰多因注血速度过快或出入血液速度不同步引起。应检查出入血液速度，减慢输血速度，试着加快抽血速度，严密监护生命体征，必要时停止换血。

（10）呼吸窘迫：治疗参见“急性呼吸衰竭”一节。

（11）DIC：暂停抽血，保暖，治疗参见“弥散性血管内凝血”一节。

（12）供血障碍：多见于外周动-静脉同步全自动换血的桡动脉换血，主要为动脉长时间出血致血管痉挛，血液循环阻断或血栓形成所致，表现为肢端皮肤苍白。应立即松解肢端束缚，妥善固定动脉穿刺肢体，注意保暖并进行轻柔按摩。应用外周静-静脉同步全自动换血可避免动脉供血障碍。

（13）血小板正常时的出血：主要由于局部血管损伤或换血中肝素液注入过多，血凝障碍所致，局部加压止血，必要时可考虑使用鱼精蛋白和输血浆。

5. 换血后处理

（1）重点护理，应用监护仪持续监测各项生命体征，注意黄疸程度及嗜睡、拒食、烦躁、抽搐、拥抱反射等情况，黄疸减轻即可解除。使用抗生素3日预防感染，脐血管插管拆线后改为一般护理，继续母乳喂养。

（2）监测血常规、凝血功能、血培养、电解质、血生化、血气分析等。血常规每1～3日检测1次，胆红素每日1次。出院后每2周复查1次红细胞和血红蛋白直至生后2个月。

（3）1次换血后6～8小时，血清胆红素可再次上升，继续光疗或按指征考虑

再次换血。

（四）药物治疗

1. 一般治疗　注意保暖，尽早喂奶，提供充足热量和营养，适当补充维生素，避免使用与胆红素竞争葡萄糖醛酸转移酶或白蛋白结合位点的药物如磺胺类、氯霉素、红霉素、利福平、水杨酸盐、吲哚美辛（消炎痛）、毛花苷C（西地兰）、维生素K_3、维生素K_4等。如存在引起胆红素脑病的高危因素，如新生儿溶血、窒息、缺氧、酸中毒、败血症、高热、低体温、低蛋白血症、低血糖等，应给予对症治疗。

2. 酶诱导剂　常用苯巴比妥钠，首剂10～15 mg/kg肌内注射，8～12小时后用维持量每日5 mg/kg，分2～3次口服，共3～5日。也可应用尼可刹米，每日100 mg/kg，分3次口服。

3. 白蛋白　一般用于生后1周内的重度高胆红素血症，减少游离的未结合胆红素，用量1 g/kg加葡萄糖液10～20 ml静脉滴注；也可用血浆10 ml/kg静脉滴注，每日1～2次。

4. 大剂量免疫球蛋白　用于Rh溶血病及严重ABO溶血病的早期，用量为1 g/kg，4～6小时内静脉滴注1次。

5. 金属卟啉　锡原卟啉、锌原卟啉、锡中卟啉、锌中卟啉可抑制胆红素产生，无毒性。

（五）病因治疗

1. 新生儿溶血病　治疗参见“新生儿溶血病”一节。

2. 母乳性黄疸　分为早发型（母乳喂养性黄疸）和晚发型（母乳性黄疸）。早发型的预防和处理包括：① 鼓励频繁喂奶，避免添加糖水。喂奶最好在每日10次以上。② 监测胆红素浓度。③ 血清胆红素达到光疗指征时可光疗。晚发型的处理包括：血清胆红素＜257 μmol/L（＜15 mg/dl）不需停母乳；＞257 μmol/L时暂停母乳3日；在停母乳期间，母亲需定时吸奶；＞342 μmol/L（＞20 mg/dl）时则加光疗，一般不需要用白蛋白或血浆治疗。

3. 新生儿肝炎　参见“婴儿肝炎综合征”一节。

4. 抗感染治疗　对感染性疾病且病原体明确者针对性用药，疱疹病毒参见“单纯疱疹病毒感染”一节。巨细胞病毒感染参见“巨细胞病毒感染”一节。乙肝病毒感染参见“乙型病毒性肝炎”一节。弓形虫感染参见“先天性弓形虫病”一节。若病原为细菌则选用敏感抗生素治疗。

5. 手术治疗　胆道闭锁、胆总管囊肿者等应尽早手术治疗。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　每日观察黄疸消退情况，监测血清胆红素水平，观察有无胆红素脑病表现。光疗时注意体温、皮疹、尿量等变化，一旦发生光疗不良反应可暂停光疗。换血中、换血后，观察内容见上述，并注意观察有无并发症的临床表现，注意及时防治。

2. 预后 治疗有效者，数日后黄疸逐渐消退，每日胆红素浓度可下降85 μmol/L，精神活跃，食欲增加。如治疗1周后黄疸不见减轻，应注意排除是否继续溶血，或感染等并发症发生。黄疸未及时治疗而发生胆红素脑病者，预后较差。

【治疗经验与解析】

1. 新生儿血清胆红素对个体的危害性受机体状态和环境多种因素的影响。胎龄及日龄越小，出生体重越低，血清胆红素超过一定限度对新生儿造成脑损害的危险性越大。早产儿或低出生体重儿的血脑屏障功能尚未完善，即使血清胆红素不升高，也要引起足够重视，严密检测胆红素脑病的发生及进行早期干预。

2. 大多数新生儿高未结合胆红素血症选择间断照射。调查发现，间断照射疗效同连续照射，但前者可明显减少光疗不良反应，尤其减轻对机体DNA损伤，或避免体内过氧化物增加而对机体的损害。

3. 据报道，黄连、茵陈、大黄在血液中可取代胆红素与白蛋白结合，使游离胆红素升高，有诱发胆红素脑病的可能。苦黄注射液中含有大黄、茵陈，茵栀黄注射液含有茵陈，对新生儿应慎用。

第十四节 新生儿溶血病

新生儿溶血病(hemolytic disease of newborn)是指母婴血型不合引起的新生儿同族免疫性溶血性疾病。本病多发生在胎儿与早期新生儿。根据病因，主要分为2种类型：① ABO溶血病：主要发生于母亲为O型、父亲与胎儿为A型或B型者。40%～50%的ABO溶血病发生在第1胎。② Rh溶血病：Rh血型系统在红细胞上有6种抗原：C、D、E、c、d(此抗原仅为推测)、e，依抗原强弱性排列依次为D>E>C>c>e。以RhD溶血病为多见。Rh溶血病一般较少发生在未输过血母亲的第1胎，在其后的妊娠中，常随胎次的增加而加重。

【诊断标准】

（一）ABO溶血病诊断依据

1. 出后2～3日出现黄疸，血清胆红素以未结合胆红素为主。可有肝脾大或有胆红素脑病。

2. 血红蛋白<145 g/L，网织红细胞>6%，有核红细胞>10/100个白细胞。

3. 母多为“O”血型、婴儿多为“B”或“A”血型。产前母亲血抗A或B抗体≥1∶64。

4. 改良直接Coombs试验阳性和抗体释放试验阳性可确诊。游离抗体试验阳性可评估溶血。

具有上述第1～4项可确诊为ABO溶血病。

（二）Rh 溶血病诊断依据

1. 生后 24 小时内出现黄疸，迅速加重，血清胆红素以未结合胆红素为主。可有胎儿水肿、胎盘水肿、肝脾大或胆红素脑病。

2. 血红蛋白＜145 g/L，或脐血血红蛋白＜130 g/L，或出后 2～6 周血红蛋白＜80 g/L。网织红细胞＞6%，有核红细胞＞10/100 个白细胞。

3. 母 Rh 血型阴性，婴儿 Rh 血型阳性。产前母亲血抗 Rh 抗体≥1∶32 或呈动态上升。

4. 直接 Coombs 试验阳性和抗体释放试验阳性可确诊。间接法 Coombs 试验阳性有参考价值。游离抗体试验阳性可评估溶血。

具有上述第 1～4 项可确诊为 Rh 溶血病。

（三）分型诊断

1. 轻型　多为 ABO 溶血病，血清总胆红素尚未达到光疗干预标准，无明显贫血。

2. 中型　常在生后 24 小时内出现黄疸，血清总胆红素上升快，达到光疗或换血干预标准。有中至重度贫血，或出生后 2～6 周的晚期贫血。可有肝脾大、胆红素脑病。

3. 重型　又称胎儿水肿型，多为 Rh 溶血病。全身水肿、苍白、皮肤瘀斑、胸水、腹水、肝脾大、心力衰竭、呼吸窘迫。常于生后不久死亡。

【治疗方案】　主要引自中华医学会儿科学分会新生儿学组 2010 年《新生儿黄疸诊疗原则的专家共识》和 2001 年《新生儿黄疸干预推荐方案》。

（一）Rh 溶血病

1. 胎儿期重度受累者即出生时有胎儿水肿、腹水、贫血、心肺功能不全者，如不及时处理常生后不久死亡。应保持有效的通气、抽腹水、控制心衰，尽快换血（换入浓缩血）。参见“新生儿高胆红素血症”一节。

2. 出生后一旦明确诊断为 Rh 血型不合溶血病，可一次性静脉滴注免疫球蛋白，按 0.5～1 g/kg 于 6～8 小时内滴入。

3. 出生时一般情况尚正常，但生后很快出现黄疸，应采取措施降低血清胆红素，防止胆红素脑病的发生。主要采用光疗、换血、输注白蛋白治疗，干预标准和具体方法见“新生儿高胆红素血症”一节。在换血干预标准中，早产儿、低出生体重儿合并缺氧、酸中毒、感染等时换血指征适当放宽。不论血清胆红素水平高低，已有胆红素脑病的早期表现者应立即换血。

4. 纠正贫血。早期中重度贫血者（Hb＜120 g/L）可采用浓缩血液换血，晚期贫血若程度不重者可观察；但当血红蛋白明显下降同时出现心率加快、气急或体重不增等症状时，可少量多次输血，输入的血 Rh 血型最好没有引起发病的血型抗原。

（二）ABO 溶血病

1. 治疗原则同 Rh 溶血病，重点是降低血清胆红素，防止胆红素脑病。主要

采用光疗、换血、输注白蛋白、免疫球蛋白等药物治疗，干预标准和具体方法见“新生儿高胆红素血症”一节。在换血干预标准中，早产儿、低出生体重儿合并缺氧、酸中毒、感染等时换血指征适当放宽。不论血清胆红素水平高低，已有胆红素脑病的早期表现者应立即换血。

2. 绝大多数患儿经光疗即能达到治疗目的，但少数黄疸出现早，胆红素上升快、血清胆红素达到换血指征者仍需换血治疗。贫血明显者可酌情输血。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　同“新生儿高胆红素血症”一节。光疗治疗中如出现嗜睡、反应低下、拒奶、吐奶、拥抱反射减弱、肌张力减低等胆红素脑病早期表现时，立即进行换血。同时用苯巴比妥等镇静，保持气道通气，给氧，纠酸，保暖等维持内环境稳定。

2. 预后　胎儿水肿者预后较差，如不及时治疗，常在生后不久死亡。轻型和中型患儿通过积极治疗，大多数患儿预后较好。

【治疗经验与解析】

1. 一旦确诊，立即进行光疗，溶血早期由于红细胞大量破坏，胆红素上升速度快，而光疗并不能阻止溶血，故有光疗后血清胆红素水平不降反升情况，不要以为光疗无效而放弃。对于早产儿或低体重儿，或重度溶血患儿，早期应用白蛋白，可降低游离未结合胆红素水平，防止胆红素脑病发生。

2. 大剂量免疫球蛋白可有效地预防、治疗新生儿溶血病。对可能发生 Rh 或 ABO 溶血病的孕母，每日 400 mg/kg 静脉滴注，用 4～5 日为 1 个疗程，可隔 15～21 日重复 1 个疗程，直到分娩，可预防新生儿溶血病。对于 Rh 溶血患儿或重度 ABO 溶血患儿，由于免疫球蛋白治疗不能减少已产生的胆红素，故仍须与光疗合用。临床研究显示，苯巴比妥加糖皮质激素的退黄效果并不优于单纯光疗组，也不缩短溶血的病程，因此仅可作为辅助药物应用。

3. 换血指征因病而异，ABO 溶血病大部分可不需要换血，而 Rh 溶血病儿乎都需要换血治疗。此外，早产儿及前一胎病情严重者也应放宽换血指征。

第十五节　新生儿高血糖症

新生儿高血糖症（neonatal hyperglycemia）是各种原因引起全血血糖值＞7 mmol/L（125 mg/dl）的新生儿疾病。新生儿肾糖阈值低，当血糖＞6.7 mmol/L（120 mg/dl）时尿糖阳性。早产儿血糖＞33.6 mmol/L 可发生脑室内出血。本病病因为：① 应激性高血糖症：发生于窒息、严重感染或寒冷损伤综合征的新生儿；② 医源性高血糖症：发生于输注葡萄糖溶液过多、过快或不耐受的早产儿；③ 药物性高血糖症：母亲分娩前或新生儿应用糖皮质激素、肾上腺素、氨茶碱、苯巴比妥、咖啡因使新生儿血糖升高；④ 先天性糖尿病。

【诊断标准】

1. 轻者无症状，重者出现高渗血症、高渗性利尿、脱水，临床表现为烦渴、多尿、眼闭不合、体重不增或下降，颅内出血时出现惊厥、呼吸暂停。

2. 全血血糖>7.0 mmol/L或血浆血糖>8.12 mmol/L。

具有以上第2项可诊断本病。

【治疗方案】

（一）一般治疗

1. 加强护理　保暖，定期监测血糖和尿糖。

2. 去除病因　停用糖皮质激素等药物，纠正缺氧，恢复体温，控制感染，抗休克等。

（二）药物治疗

1. 调整葡萄糖输注　减慢葡萄糖输入速度至每分钟4～6 mg/kg，并监测血糖加以调整。对早产儿、高危儿要严格控制葡萄糖静脉滴注速度，对可能发生应激性高血糖症者，每分钟葡萄糖滴注速度<5 mg/kg。稀释药物用5%葡萄糖。全肠道外营养者开始应以葡萄糖基础量为准进行补充，每日<0.4～0.5 g/kg，逐步增加，同时加用氨基酸和脂肪乳剂，以减少葡萄糖用量。

2. 纠正高渗血症或脱水　重症高血糖症伴明显脱水表现，应及时补液，纠正水、电解质紊乱和酮症酸中毒。

3. 胰岛素　空腹血糖>15 mmol/L(270 mg/dl)时可试用胰岛素每小时0.05～0.1 U/kg静脉滴注，或皮下注射胰岛素每次0.1～0.2 U/kg，6～12小时1次。每小时测血糖及尿糖进行调整。

4. 颅内出血治疗　重症高血糖症发生颅内出血时，立即予以镇静、止惊、止血等对症治疗。

5. 酮症酸中毒治疗　重度高血糖导致酮症酸中毒的治疗参见“糖尿病”一节。

【疗效观察与随访】　治疗中观察临床表现、血糖与尿糖。对症处理后患儿临床烦渴、多尿等症状渐消失，神态安静，血糖正常，尿糖转阴。治疗有效后各原发病症状和体征消失。严重高血糖症可并发颅内出血，注意及时防治。

【治疗经验与解析】

1. 低出生体重儿、小于胎龄儿，尤其有中枢神经系统损伤时，糖耐量低，有时糖的利用率只有每分钟2～3 mg/kg，故切勿使用葡萄糖过量或输注速度过快，输注速度以每分钟<4～6 mg/kg为宜。可同时加用氨基酸和脂肪乳剂，以补充机体所需能量，减少葡萄糖用量。

2. 在新生儿窒息复苏时，及低体温复温时，慎用高渗葡萄糖推注，而以应用5%～10%葡萄糖为宜，可避免加重应激状态下的高血糖症。

第十六节　新生儿低血糖症

新生儿低血糖症(neonatal hypoglycemia)是指由于各种原因导致全血血糖<2.2 mmol/L(40 mg/dl)的新生儿疾病。根据病因与低血糖持续时间，本病分为2类：① 暂时性低血糖症：见于早产儿、小于胎龄儿、新生儿窒息、缺氧、败血症、寒冷损伤综合征、糖尿病母亲的婴儿、先天性心脏病、Rh溶血病等。② 持续性低血糖症：见于内分泌疾病、先天性代谢缺陷病，如垂体发育不良、胰岛细胞瘤、甲状腺功能减低症、半乳糖血症、糖原累积病、肉毒碱代谢缺陷、Beckwith综合征等。

【诊断标准】

1. 好发于早产儿、小于胎龄儿、糖尿病母亲的婴儿、新生儿窒息、感染或寒冷损伤综合征患儿。

2. 多数无症状，也可生后数小时至1周内出现嗜睡、反应差、阵发性青紫、苍白、多汗、拒奶、屏气、呼吸暂停、肌张力下降，甚至惊厥、昏迷等表现，经输注葡萄糖溶液后上述症状消失。

3. 全血血糖≤2.2 mmol/L。

具备上述第3项可确诊本病。

【治疗方案】

（一）预防　预防重于治疗。对可能发生低血糖症者生后1小时即开始喂5%葡萄糖，每次5～10 ml，生后2～3小时开始喂奶。不能进食者静脉滴注10%葡萄糖，每分钟4～6 mg/kg，保持中性温度，减少热能消耗。

（二）药物治疗

1. 葡萄糖液

(1) 首次处理：血糖≤2.6 mmol/L为临床需要处理的界限值。如喂养不耐受或血糖≤2.6 mmol/L但患儿无症状，应给10%葡萄糖，每分钟6～8 mg/kg静脉滴注。血糖≤2.2 mmol/L不论有无症状，应给10%葡萄糖，每分钟6～8 mg/kg静脉滴注。如血糖≤1.7 mmol/L，应给10%葡萄糖，每分钟8～10 mg/kg静脉滴注。有低血糖惊厥者，应立即用10%葡萄糖液2～4 ml/kg(早产儿2 ml/kg)静脉推注，速度每分钟1 ml，随后静脉滴注10%葡萄糖液，速度每分钟8～10 mg/kg。对反复发生或顽固性低血糖症者，静脉滴注速度可提高至每分钟12 mg/kg。

(2) 监测与调整：每小时监测血糖，每4～6小时根据血糖进行调整滴注速度，维持血糖在正常范围。如症状消失，血糖正常12～24小时，可逐渐减慢静脉滴注速度，直至停止输注葡萄糖，并及时喂奶。同时应积极查找病因，进行病因治疗。

2. 升血糖激素　如需要静脉滴注10%葡萄糖液以每分钟速度>12 mg/kg才能维持血糖>2.2 mmol/L时，可加用氢化可的松静脉滴注，每日5～8 mg/kg，或

泼尼松每日口服 1～2 mg/kg 至症状消失，血糖恢复后 1～2 日停止。也可试用胰高糖素 0.1～0.3 mg/kg 肌内注射，6 小时后可重复。

3. 病因治疗　积极治疗各种原发病，如抗感染、保暖、供氧等。胰高糖素缺乏症者应用胰高糖素治疗如上述。高胰岛素血症者应用二氮嗪，每日 5～15 mg/kg，分 3 次口服。胰岛细胞瘤可手术治疗。对半乳糖血症的治疗参见“半乳糖血症”一节。对糖原累积病的治疗参见“糖原累积病”一节。对甲状腺功能减低症的治疗参见“甲状腺功能减低症”一节。

【疗效观察与随访】　治疗中观察低血糖症状有无改善，每 4～6 小时复查血糖。有症状者经葡萄糖治疗后，阵发性青紫或面色苍白、多汗、屏气、呼吸暂停很快消失，精神活泼，肯进食，表情安静、面色红润、肌张力正常。严重反复发作或低血糖时间较长者，可引起中枢神经系统损伤，影响智力发育，出院后定期随访，可根据原病情进行神经系统相关检查。

【治疗经验与解析】

1. 许多孕母、医护人员没有认识到新生儿生后及时哺喂的重要性，常在新生儿生后 6～12 小时之后才哺喂。迟喂糖水或迟喂奶有许多坏处，可导致低血糖、胎粪排出延迟，饥饿也使黄疸加重，迟喂母奶使母亲乳头得不到刺激，生乳素生成少，乳汁会越来越少，不利于推广母乳喂养。正确的方法是在生后 1 小时甚至半小时内哺喂。

2. 早产儿生后 1 小时内哺喂 5%葡萄糖溶液，不宜用 10%葡萄糖液。过去用 25%葡萄糖液静脉滴注治疗新生儿低血糖症，已发现葡萄糖溶液浓度>12.5%可引起早产儿静脉炎。

3. 低出生体重儿合并感染时易并发低血糖，其值可<1.1 mmol/L，病情危重，可出现反复阵发性青紫、呼吸暂停或伴惊厥，病死率高，应立即静脉推注葡萄糖，同时刺激呼吸，给予面罩气囊加压供氧，必要时气管插管机械通气；伴有惊厥时用 10%水合氯醛每次 0.3～0.5 ml/kg 灌肠，或用地西泮等对症处理。

第十七节　新生儿低钙血症

新生儿低钙血症（neonatal hypocalcemia）时由于新生儿生理性甲状旁腺功能低下、窒息、感染、牛奶喂养、母婴甲状旁腺疾病等原因导致的血清总钙<1.75 mmol/L（7 mg/dl）或血清游离钙<1.0 mmol/L（4 mg/dl）的新生儿疾病。根据发病时间可分为：① 早期低钙血症：生后 3 日内发生，常见于早产儿、小样儿、糖尿病母亲的婴儿，以及难产、窒息、感染的患儿。② 晚期低钙血症：生后 3 日后发生，常见于牛奶喂养的足月儿，也见于换血或碱中毒。③ 持续性低钙血症：见于先天性（暂时性或永久性）甲状旁腺功能不全、母亲甲状旁腺功能亢进的患儿。

【诊断标准】

1. 临床表现　烦躁不安，惊跳，肌肉抽动，震颤，手足抽搐，惊厥。早产儿表现

为屏气、呼吸暂停、青紫，严重者猝死。发作间期一般情况良好，但肌张力高，腱反射增强。

2. 实验室检查　血清总钙＜1.75 mmol/L 或血清游离钙＜1 mmol/L。

具备上述两项可诊断为本病。

【治疗方案】

（一）一般治疗　对于晚期低钙血症的牛奶喂养的足月儿，应尽量母乳喂养，钙吸收率 50%～70%，高于牛奶的 20%，或应用钙磷比例适当的配方奶粉喂养。新生儿每供应 100 kcal 热量需要钙 50～60 mg。第 1 周每日需 60～80 kcal/kg，第 2 周每日需 80～100 kcal/kg，第 3 周以后每日需 100～120 kcal/kg。

（二）药物治疗

1. 补钙止惊　对低钙血症者立即应用 10%葡萄糖酸钙，每次 2 ml/kg，加 5%葡萄糖液稀释 1～2 倍后缓慢静脉推注，速度为每分钟 1 ml。必要时可间隔 6～8 小时再给药 1 次，症状控制后可改为每日 1 次静脉滴注，维持 3 日。如短时间内未能控制惊厥，可加用镇静剂，如用 10%水合氯醛每次 0.3～0.5 ml/kg 灌肠。每日静脉用 10%葡萄糖酸钙最大量为 6 ml/kg(即元素钙 54 mg/kg，10%葡萄糖酸钙含元素钙 9 mg/ml)。惊厥停止后可口服葡萄糖酸钙口服液，每支 10 ml，含钙 90 mg，每日口服 0.33 支/kg，每日最大量＜0.5 支/kg。对晚期低钙血症者可口服 2～4 周，以维持血钙在 2～2.3 mmol/L(8～9 mg/dl)。

2. 补充镁剂　低钙血症可伴有低镁血症。使用钙剂后，如不能控制惊厥，应检查血镁。如血镁＜0.66 mmol/L(1.6 mg/dl)为低镁血症，可应用 2.5%硫酸镁 2～4 ml/kg缓慢静脉推注，速度每分钟 1 ml。如症状未控制可重复用药，每日 2～3 次。惊厥控制后改为口服，10%硫酸镁每次 1～2 ml/kg，每日 2～3 次，持续 7～10 日。一般不肌内注射，注射过浅可致局部坏死。

3. 病因治疗　① 窒息、感染：治疗参见有关章节。② 母亲甲状旁腺功能亢进的婴儿：有持续性低钙血症，可伴发低镁血症、高磷血症。钙剂补充需持续数周。低镁血症治疗如上述。可口服 4%氢氧化铝凝胶，每次 3～6 ml，每日口服 3 次，减少磷吸收。③ 先天性甲状旁腺功能不全：长期口服钙剂，同时口服维生素 D 每日 1 万～2.5 万 U，或骨化三醇(罗钙全)每日 0.25～0.5 μg 或阿法骨化醇(法能)每日 0.25～0.5 μg 口服。暂时性甲状旁腺功能不全者治疗数月，永久性甲状旁腺功能不全者须终身治疗。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗后观察惊厥等表现有无缓解。复查血清总钙、血清游离钙、血镁等。

2. 随访与预后　早期低钙血症者，经补钙、治疗原发病后血钙正常，预后较好。晚期低钙血症在改善喂养和补钙治疗后血钙恢复正常，预后较好。持续性低钙血症需长期治疗。永久性甲状旁腺功能不全者预后较差。

【治疗经验与解析】

1. 静脉推注10%葡萄糖酸钙必须稀释1倍后才能进行，不可直接将10%葡萄糖酸钙静脉推注。由于血钙快速升高可抑制窦房结功能，引起心动过缓甚至心脏停搏。因此，在静脉推注时须监测心率，心率应>80～100次/分，否则应暂停。静脉应用钙剂时须避免药液外溢至血管外造成组织坏死。

2. 在低镁血症的治疗中，补镁过程中如出现肌张力过低、呼吸抑制、腱反射消失等血镁过高的表现，应停止补镁，立即给予10%葡萄糖酸钙2 ml/kg，稀释1倍后静脉推注。

3. 在伴有低镁血症的低钙血症，单用钙剂治疗或加用维生素D，会使血镁更低，应同时应用镁剂治疗。

第十八节　新生儿寒冷损伤综合征

新生儿寒冷损伤综合征(neonatal cold injury syndrome)又称为新生儿硬肿症、新生儿冷伤，是由于寒冷和多种因素所致的以低体温、皮肤与皮下脂肪硬化、水肿为特征的临床综合征。本病好发于生后1周内的早产、窒息及感染的新生儿，重症可发生肺出血、休克、DIC、多脏器功能衰竭。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 病史　有寒冷或保温不足、早产、缺氧、感染、热量摄入不足等病史。

2. 临床表现　① 低体温：体温<35℃，哭声低、吃奶差、反应低下。② 皮肤硬肿：似硬象皮肿，不能移动或捏起，皮肤色质变暗红或紫红。常见于下肢、臀部、面颊、上肢、肩部等处，有对称性。③ 多脏器功能损害：严重者出现休克、DIC、心力衰竭、肾衰竭、肺出血等。

具备上述病史与临床表现，可确诊本病。

（二）分度诊断　见表2-14。注解：① T_{A-R}(腋温-肛温差)：正常新生儿腋下棕色脂肪不产热，$T_{A-R}<0℃$；本病初期腋下棕色脂肪产热增加，$T_{A-R}\geq 0℃$；重度患者棕色脂肪耗尽，$T_{A-R}<0℃$。② 硬肿范围计算：头颈部20%，双上肢18%，前胸及腹部14%，背部及腰骶部14%，臀部8%，双下肢26%。

表2-14　新生儿寒冷损伤综合征分度

程度	硬肿范围	体温	T_{A-R}	全身反应	休克、DIC、肺出血
轻度	<20%	≥35℃	>0℃	稍差	无
中度	20%～50%	30～34℃	0℃	较差	无或轻
重度	>50%	<30℃	<0℃	极差	有

【治疗方案】

（一）复温

1. 复温监护　① 生命体征：包括血压、心率、呼吸等；② 体温调节指标：包括肛温、腋温、腹壁皮肤温度、室温或暖箱温度，以肛温为体温平衡指标，腋温-肛温差为棕色脂肪产热指标；③ 输入总热卡、液量及 24 小时尿量。

2. 复温方法　① 轻或中度：肛温>30℃，$T_{A-R} \geq 0$，提示棕色脂肪产热较好，可将患儿置于已预热至中性温度的暖箱中，箱温 30～34℃，每小时升高箱温 0.5～1℃，一般在 6～12 小时内恢复体温到正常。② 重度：肛温<30℃，$T_{A-R} < 0$℃时，提示棕色脂肪耗尽，应将患儿置于箱温比肛温高 1～2℃的暖箱中，每小时提高箱温 0.5～1℃，箱温不超过 34℃，在 12～24 小时内逐渐恢复体温到正常。然后根据患儿体温，调整暖箱温度。③ 如肛温>30℃，$T_{A-R} < 0$℃时，仍提示棕色脂肪不产热，也应采用上述对重度患儿的方法复温。若无上述条件，因地制宜，也可采用温水浴、热水袋、热炕、绒毯、电热毯，或母亲怀抱等加热方法复温。

（二）补充热量　复温的同时供给充足的热量有助于恢复和维持正常体温，热量按每日 210 kJ /kg(50 kcal/kg)开始，逐渐增至每日 419～502 kJ/kg(100～120 kcal/kg)。重症者可用全静脉营养，液量按 0.24 ml/kJ(1 ml/kcal)计算，控制在每日 60～80 ml/kg，静脉滴注葡萄糖每分钟 6 mg/kg。有明显心、肾功能损害时，应严格控制输液的量和速度。

（三）药物治疗

1. 抗生素　感染为本病诱因时，针对引起感染的可能病原菌选用相应抗生素。

2. 纠正循环障碍　有微循环障碍或休克时及时扩容、纠酸。抗休克时静脉滴注多巴胺，每分钟 5～8 μg/kg 或多巴酚丁胺 5～8 μg/kg，改善微循环可用东莨菪碱，每次 0.1～0.2 mg/kg、山莨菪碱每次 0.5～1 mg/kg，每日 2 次，对抗休克及缓解肺水肿有效。

3. DIC 防治　① 微量肝素疗法：用于重症患儿早期 DIC 高凝状态时，每日 0.25～0.5 mg/kg (1 mg＝125 U)，分 2～3 次皮下注射，不需做凝血检查监测。② 小剂量肝素疗法：DIC 指标阳性时，应用小剂量肝素，首剂 0.5～1 mg/kg 溶于葡萄糖液静脉滴注，6 小时后减半量重复 1 次。如病情好转，改为每 8 小时 1 次。需监测凝血时间，以试管法凝血时间 20～30 分钟为宜。两剂肝素后可输新鲜血浆或全血 10 ml/kg。③ 低分子肝素：即凯瑞肝素钙、依诺肝素（克赛）或那屈肝素钙（速碧林），每日 50～100 A Xa IU/kg，分 2 次，每 12 小时 1 次皮下注射，可不用作凝血检查监测。

4. 中药　丹参注射液 1～2 ml 加入葡萄糖溶液 30～50 ml 中静脉滴注，每日 1 次。其他有川芎嗪注射液，或温肾健脾、活血化瘀中药内服、外敷等，促进硬肿吸收。

5. 维生素 E　每次 5～10 mg/kg 口服。

6. 外用治疗　可应用维生素 E、维生素 AD、肝素软膏、红花油、烧伤湿润膏外用并配合按摩、抚触，可促进硬肿吸收。

（四）并发症治疗　休克治疗参见“感染性休克”一节。DIC 治疗参见“弥散性血管内凝血”一节。坏死性小肠结肠炎治疗参见“新生儿坏死性小肠结肠炎”一节。肺出血治疗参见“新生儿肺出血”一节。急性肾衰竭治疗参见“急性肾衰竭与急性肾损伤”一节。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　复温治疗中观察和监测内容如上述。治疗有效后，体温逐渐上升至正常，硬肿消退，反应好，吃奶好，大、小便正常。重度患儿均有多脏器功能障碍，注意观察反应、呼吸、心率、心音变化、尿量、血压等改变。

2. 预后　本病的轻度和中度患儿经过适当治疗后预后较好。重度患儿尤其是并发症较多或严重者，预后较差。

【治疗经验与解析】

1. 对于重症患儿，复温及供给充足的热量是治疗的关键，但要正确复温。低体温持续时间长、低体温明显时，均应缓慢复温，开始提供的温度比患儿肛温高 1～2℃为宜，然后逐渐提升供给的温度，使患儿体温渐渐上升，过快复温可能导致肺出血，或因耗氧量增加，脑缺氧而导致抽搐等。

2. 重症患儿病程早期不宜经口喂养，避免发生坏死性小肠结肠炎，可先用全静脉营养，同时加用肠内微量喂养，或非营养性吸吮（参见本章第一节“早产儿”），待病情好转，消化道功能恢复后，方可开始经口喂养。

3. 重症患儿复温中，可辅以适量甲状腺素治疗，每日 4～6 mg/kg 口服，可有利于机体温度的恢复和维持在正常水平。许多报道认为，应用维生素 E、维生素 AD、肝素软膏、红花油、烧伤湿润膏等外用并配合按摩、抚触，有较好疗效。

第十九节　新生儿败血症

新生儿败血症（neonatal septicemia）是指在产前、产时或产后，细菌侵入新生儿血液并生长繁殖，产生毒素而造成的全身各系统病变的急性感染性疾病。本病的易感因素包括：① 母亲妊娠及产时的感染史：如泌尿道感染、绒毛膜羊膜炎等，母亲产道特殊细菌的定植，如 B 组溶血性链球菌、淋球菌等。② 异常产科因素：胎膜早破，产程延长，羊水混浊或发臭，分娩环境不清洁或接生时消毒不严，产前、产时侵入性检查等。③ 胎儿或新生儿因素：多胎、宫内窘迫、早产儿、小于胎龄儿，长期动静脉置管，气管插管，外科手术，对新生儿的不良行为如挑“马牙”、挤乳房、挤痈疖等，新生儿皮肤感染如脓疱病、尿布皮炎及脐部、肺部感染等也是常见病因。

【诊断标准】　引自 2003 年中华医学会儿科学分会新生儿学组《新生儿败血

症诊疗方案》。

（一）诊断依据

1. 临床表现

(1) 全身表现：① 发热或低体温；② 少吃、少哭、少动、面色欠佳、四肢凉；③ 黄疸；④ 休克，严重者 DIC。

(2) 各系统表现：① 硬肿、皮下坏疽、脓疱疮、脐炎、口腔黏膜挑割损伤等；② 厌食、腹胀、呕吐、腹泻，严重者中毒性肠麻痹或坏死性小肠结肠炎；③ 气促、发绀、呼吸不规则或呼吸暂停；④ 化脓性脑膜炎；⑤ 感染性心内膜炎、感染性休克；⑥ 血小板减少；⑦ 泌尿系统感染；⑧ 骨关节感染等。

2. 非特异性检查　① 出生 12 小时后白细胞计数$<5\times10^9$/L，或$\leqslant$3 日者$>25\times10^9$/L，$>$3 日者$>20\times10^9$/L；② 杆状核细胞/中性粒细胞$\geqslant$0.16；③ C 反应蛋白$\geqslant$8 mg/L；④ 血小板$\leqslant100\times10^9$/L；⑤ 微量血沉$\geqslant$15 mm/h。

3. 确定诊断　具有临床表现并符合下列任一条：① 血培养或无菌体腔内培养出致病菌；② 如果血培养为条件致病菌，则必须与另次（份）血或无菌体腔内或导管头培养出同种细菌。

4. 临床诊断　具有临床表现且具备以下任一条：① 非特异性检查$\geqslant$2 条；② 血标本病原菌抗原或 DNA 检测阳性。

（二）分型诊断

1. 早发型　① 生后 7 日内尤其是 3 日内起病；② 感染发生在出生前或出生时，多有母亲妊娠及产时感染史或异常产科因素；③ 病原菌以大肠埃希菌等革兰阴性杆菌为主；④ 可伴多器官病变。

2. 晚发型　① 生后 7 日后起病；② 感染发生在出生时或出生后，多有皮肤黏膜感染或肺炎或医源性感染等局灶感染；③ 病原菌以葡萄球菌、条件致病菌为主。

【治疗方案】　引自 2003 年中华医学会儿科学分会新生儿学组《新生儿败血症诊疗方案》。

（一）抗菌药物应用

1. 一般原则　① 临床诊断败血症，在使用抗生素前收集各种标本，不需等待细菌学检查结果，即应及时使用抗生素。② 根据病原菌可能来源初步判断病原菌菌种，病原菌未明确前可选择既针对革兰阳性菌又针对革兰阴性菌的抗生素，可先用两种抗生素，但应掌握不同地区、不同时期有不同优势致病菌及耐药谱，经验性地选用抗生素。③ 一旦有药敏结果，应作相应调整，尽量选用一种针对性强的抗生素；如临床疗效好，虽药敏结果不敏感，亦可暂不换药。④ 一般采用静脉滴注，疗程 10～14 日。合并 B 组溶血性链球菌（GBS）及革兰阴性菌所致化脓性脑膜炎（简称化脑）者，疗程 14～21 日。⑤ 新生儿因肝肾功能不成熟，给药次数少于年长儿，间隔时间长于年长儿。

2. 主要针对革兰阳性菌的抗生素（表 2－15）

(1) 青霉素与青霉素类：如为链球菌属(包括 GBS、肺炎链球菌、D组链球菌如粪链球菌等)感染，首选青霉素。对葡萄球菌属，青霉素普遍耐药，宜用耐酶青霉素如苯唑西林、氯唑西林(邻氯青霉素)等。

(2) 第一、二代头孢菌素：头孢唑啉为第一代头孢中较好的品种，主要针对革兰阳性菌，对革兰阴性菌有部分作用，但不易进入脑脊液；头孢拉定对革兰阳性和革兰阴性球菌作用好，对革兰阴性杆菌作用较弱。第二代中常用头孢呋辛，对革兰阳性菌比第一代稍弱，但对革兰阴性及β内酰胺酶稳定性强，故对革兰阴性菌更有效。

(3) 万古霉素：作为二线抗革兰阳性菌抗生素，主要针对耐甲氧西林葡萄球菌。用药>3 日应监测血药浓度，最佳峰浓度为 20～32 μg/ml。

3. 主要针对革兰阴性菌的抗生素

(1) 第三代头孢菌素：优点是对肠道杆菌最低抑菌浓度低，极易进入脑脊液，常用于革兰阴性菌引起的败血症和化脑，但不宜经验性地单用该类抗生素，因为对金黄色葡萄球菌、李斯特杆菌作用较弱，对肠球菌完全耐药。常用头孢噻肟、头孢哌酮(不易进入脑脊液)、头孢他啶(常用于铜绿假单胞菌败血症并发的化脑)、头孢曲松(可作为化脑的首选抗生素，但新生儿黄疸时慎用)。

(2) 哌拉西林：对革兰阴性菌及 GBS 均敏感，易进入脑脊液。

(3) 氨苄西林：虽为广谱青霉素，但因对大肠埃希菌耐药率太高，建议对该菌选用其他抗生素。

(4) 氨曲南：仅对革兰阴性菌有抗菌作用，对β内酰胺酶稳定，不良反应少。

4. 针对厌氧菌　用甲硝唑。

5. 其他广谱抗生素

(1) 亚胺培南＋西司他丁：对绝大多数革兰阳性及革兰阴性需氧和厌氧菌有强大杀菌作用，对产超广谱β内酰胺酶的细菌有较强的抗菌活性，常作为第 2、3 线抗生素。但通过血脑屏障少，且有引起惊厥的不良反应，故不推荐用于化脓性脑膜炎。

(2) 帕尼培南＋倍他米隆(克倍宁)：抗菌谱与亚胺培南＋西司他丁相同。

(3) 头孢吡肟：为第四代头孢菌素，抗菌谱广，对革兰阳性及革兰阴性菌均敏感，对β内酰胺酶稳定，且不易发生耐药基因突变，但对耐甲氧西林葡萄球菌不敏感。

表 2-15　新生儿败血症常用抗生素的用量(每次 mg/kg)及间隔时间

抗生素	体重<1 200 g	体重 1 200～2 000 g		体重>2 000 g	
	0～4 周	0～7 日	>7 日	0～7 日	>7 日
青霉素(万 U)*	2.5～5,q12 h	2.5～5,q12 h	5～7.5,q8 h	2.5～5,q8 h	2.5～5,q6 h
苯唑西林*	25,q12 h	25,q12 h	25～50,q8 h	25～50,q8 h	25～50,q6 h

续　表

抗生素	体重<1 200 g	体重 1 200～2 000 g		体重>2 000 g	
	0～4 周	0～7 日	>7 日	0～7 日	>7 日
氯唑西林*	25,q12 h	25,q12 h	25～50,q8 h	25～50,q8 h	25～50,q6 h
氨苄西林*	25,q12 h	25,q12 h	25～50,q8 h	25～50,q8 h	25～50,q6 h
哌拉西林	50,q12 h	50,q12 h	100,q12 h	50,q12 h	75,q8 h
头孢唑啉	20～25,q12 h	20～25,q12 h	20～25,q12 h	20～25,q12 h	20～25,q8 h
头孢呋辛	25～50,q12 h	25～50,q12 h	25～50,q8 h	25～50,q8 h	25～50,q8 h
头孢噻肟	50,q12 h	50,q12 h	50,q8 h	50,q12 h	50,q8 h
头孢哌酮	50,q12 h	50,q12 h	50,q8 h	50,q12 h	50,q8 h
头孢他啶	50,q12 h	50,q12 h	50,q8 h	50,q8 h	50,q8 h
头孢曲松	50,qd	50,qd	50,qd	50,qd	75,qd
头孢吡肟	50,q8 h	50,q8 h	65,q8 h	50,q8 h	65,q8 h
万古霉素	15,qd	10,q12 h	15,q12 h	15,q12 h	15,q8 h
氨曲南	30,q12 h	30,q12 h	30,q8 h	30,q8 h	30,q6 h
亚胺培南＋西司他丁	10,q12 h	10,q12 h	10,q12 h	10,q12 h	15,q12 h
帕尼培南	10,q12 h	10,q12 h	15,q12 h	15,q12 h	20,q12 h
甲硝唑	7.5,q48 h	7.5,q12 h	7.5,q12 h	7.5,q12 h	15,q12 h

注：* 并发化脑时剂量加倍。

（二）清除感染灶　脐炎局部用 3%过氧化氢、2%碘酒及 75%乙醇消毒，每日 2～3 次。皮肤感染灶可涂抗菌软膏。口腔黏膜感染可用 3%过氧化氢或 0.1%～0.3%雷佛尔液洗口腔，每日 2 次。

（三）保持机体内、外环境的稳定　如注意保暖、供氧、纠正酸碱平衡失调，维持营养、电解质平衡及血液循环稳定等。

（四）增加免疫功能及其他疗法　早产儿及严重感染者可用静注免疫球蛋白，每次 200～600 mg/kg，每日 1 次静脉滴注，应用 3～5 日。铜绿假单胞菌败血症患儿免疫功能低下，应积极给予免疫支持治疗。粒细胞降低者可输注 1×10^9 粒细胞/kg，或粒细胞集落刺激因子，每日 5 μg/kg，皮下注射。血小板明显降低者输注血小板每次 0.2～0.25 U/kg。病情较重者静脉输注新鲜血浆或全血，每次 10 ml/kg。并发化脓性脑膜炎、新生儿黄疸、休克、DIC、多脏器功能损害的治疗参见有关章节。

【疗效观察与随访】　治疗中观察生命体征包括体温、心率、呼吸、血压、外周

循环状况等，观察局部感染病灶情况，监测经皮血氧饱和度、血常规、C反应蛋白、肝肾功能、血气分析、血电解质等。治疗有效后，数日症状、体征减轻，食欲逐渐增加，面色转红润，精神活泼，体温恢复正常，皮肤黄疸渐消退，皮肤黏膜感染灶红肿消失，病灶缩小至消失，肝脾逐渐回缩至正常大小，生命体征稳定。

【治疗经验与解析】

1. 2003年中华医学会儿科学分会新生儿学组《新生儿败血症诊疗方案》中推荐的抗生素中，有阿米卡星、奈替米星，但1999年卫生部医政司建议，6岁以下儿童禁用氨基糖苷类抗生素，因此本文将其去除。虽然国外与国内某些儿科学书籍推荐庆大霉素、阿米卡星等氨基糖苷类药物用于治疗新生儿感染，但新生儿肝、肾功能发育尚未成熟，不宜使用氨基糖苷类抗生素，以免造成不可逆的听力障碍与肾功能损害。

2. 2003年中华医学会儿科学分会新生儿学组《新生儿败血症诊疗方案》中推荐的抗生素中有环丙沙星，但在该药的药品说明书已写明，18岁以下儿童禁用，因此本文将其去除。

3. 糖皮质激素的应用仍有争论。目前认为糖皮质激素可使免疫功能减弱，导致对其他病原体易感性增加，一般不用，仅限于危重患儿出现感染性休克时，小剂量、短时间应用。

4. 对有高胆红素血症的新生儿，选用蛋白结合率低的抗生素。头孢曲松在血液中有59%～96%与白蛋白结合，可与胆红素竞争白蛋白，此时须慎用。应用头孢曲松者，不宜使用钙剂。已有报道，头孢曲松易与钙形成肾结石。

5. 部分第三代头孢菌素有致出血倾向，头孢哌酮等含甲基四氮唑侧链，与前凝血酶原相似，与谷氨酸羧化酶结合，使前凝血酶原不能变成凝血酶原，造成低凝血酶原血症而引起出血。此外，第三代头孢菌素抑制肠道可合成维生素K的细菌，使凝血酶原减少，引起出血。长期大量应用第三代头孢菌素时，药物竞争性地与血小板膜的受体结合，使血小板凝集功能减低，引起出血。因此，对有新生儿出血症的患儿慎用第三代头孢菌素，必要时可合用维生素K。

第二十节　新生儿破伤风

新生儿破伤风(neonatal tetanus)是由于不洁分娩造成了破伤风杆菌侵入脐部而引起的新生儿急性感染性疾病。本病以全身肌肉强直性痉挛、牙关紧闭及阵发性抽搐为特征。一般在出生后4～7日发病，故俗称"四六风"、"七日风"。随着我国城乡推广新法接生及预防注射，本病发病率已明显降低，但病死率仍很高。

【诊断标准】

1. 有旧法接生或断脐消毒不严史，脐部常有感染史。

2. 早期无明显抽搐时，用压舌板压舌根立即引起牙关紧闭则可确诊。

3. 多数患儿在出生后4～7日发病。最先表现为张口及吸吮困难，随后出现

牙关紧闭,苦笑面容,四肢抽搐和角弓反张。任何轻微刺激均可诱发痉挛引起窒息。

具备上述第1～2或第1～3项者可确诊为新生儿破伤风。

【治疗方案】

(一)一般治疗 置患儿于安静、避光的环境中,尽可能避免不必要的刺激,各种必要的护理与治疗应集中在同一时间进行,尽量采用静脉用药;病初禁食7～14日,从静脉供给营养。待痉挛减轻后插胃管鼻饲喂养,插胃管前应使用镇静剂,每次喂奶量不宜太多,喂奶前应先抽残余奶,若残余奶过多应暂停喂奶1次,并适当减少奶量,以防发生呕吐和窒息。

(二)药物治疗

1. 中和毒素 只能中和未与神经组织结合的毒素,故应尽早使用。

(1) 精制破伤风抗毒素(TAT):1万～2万U肌内注射或稀释后静脉滴注,1次即可。同时在脐周用TAT 3 000 U局部封闭。用前应做皮肤过敏试验,皮试阳性需用脱敏疗法注射。

(2) 人体破伤风免疫球蛋白(TIG):500～3 000 U肌内注射1次。不必做皮肤过敏试验。

2. 止痉剂 止痉是治疗本病成败的关键。

(1) 地西泮(安定):为首选药,剂量每次0.3～0.5 mg/kg,缓慢静脉推注,每分钟1～2 mg,每4～6小时1次。惊厥控制后改为鼻饲维持,剂量每日2.5～7.5 mg/kg,分6次给药,维持4～7日,以后逐渐减量。用药期间注意观察呼吸、肌张力,防止药物不良反应。

(2) 苯巴比妥钠:单独使用地西泮仍有痉挛者,可加用苯巴比妥钠,首次负荷量15～20 mg/kg,静脉推注,维持量每日5 mg/kg,分为4～8小时1次肌内注射或静脉推注。

(3) 10%水合氯醛:作为发作时临时用药。每次0.5 ml/kg,灌肠或胃管注入。

3. 控制感染

(1) 青霉素:每日20万U/kg,静脉滴注,疗程7～10日。

(2) 甲硝唑:剂量参见“新生儿败血症”一节,疗程7～10日。

4. 脐部处理 脐部应用3%过氧化氢或1∶4 000高锰酸钾溶液清洗,再涂以1%～2%碘酊,然后用75%乙醇脱碘,以消灭残余破伤风杆菌,每日1次直至创面愈合。原有新生儿脐部处理不当者,在24小时内将残留脐带再消毒后剪去一段,重新结扎,用上法重新消毒脐带。

(三)维持通气功能 病程第2周病情最严重,常由于喉肌及呼吸肌的痉挛引起呼吸困难、青紫及窒息,需立即吸氧,及时清除呼吸道分泌物,必要时气管插管,使用呼吸机辅助呼吸。在机械通气下可应用神经肌肉阻滞剂潘库溴铵(Pancuronium、帕夫龙、本可松、潘可罗宁)0.02～0.06 mg/kg静脉滴注,解除喉肌

和呼吸肌持续痉挛。

（四）并发症治疗　有缺氧性脑水肿时，应用甘露醇或地塞米松等脱水剂。因喉肌、呼吸肌痉挛，常有肺炎、败血症等并发症发生，应注意防治。频繁痉挛并发肺炎时应及时治疗，如气道分泌物较多，需经常吸除呼吸道分泌物，防分泌物堵塞气道致窒息，静脉滴注氨溴索每次 15 mg，每日 2 次，并用糜蛋白酶＋地塞米松＋抗生素雾化吸入。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　观察患儿有无痉挛、牙关紧闭、呼吸困难、青紫、发热。早期患儿易激惹，烦躁，多无发热，后期多有发热。监测呼吸、心率、体温等生命体征。

2. 预后　破伤风抗毒素的使用时间越早，效果越好，预后也越好。患儿在病初 1 周病情逐渐加重，至第 10 日左右达高峰，经及时处理能度过痉挛期者，于 2～4 周发作逐渐减轻、减少。完全恢复需 2～3 个月。症状消失，脐部无异常表现者为治愈。

【治疗经验与解析】

1. 据国内总结报道，多年来治疗新生儿破伤风中，为了有效地止痉，反复应用抗惊厥药后，因药物蓄积过量引起呼吸抑制，是破伤风死亡的另一重要原因。因此，合理地使用镇静剂是治疗成败的关键。止痉剂剂量应用的原则是控制患儿在无刺激时无痉挛、刺激时仅肌张力增高为度。有学者认为，开始时可用地西泮静脉推注以迅速控制惊厥，然后用氯丙嗪＋东莨菪碱疗法，氯丙嗪每次 1 mg/kg，每 4～6 小时静脉推注 1 次，东莨菪碱每次 0.05～0.1 mg/kg，每 6 小时静脉推注 1 次。维持患儿在冬眠状态 7～10 日，病情稳定可逐渐减量撤除。东莨菪碱可兴奋呼吸、改善微循环，与氯丙嗪合用不发生呼吸抑制。

2. 痉挛发作时，应在止惊的同时立即给予头罩大流量吸氧(6～8 L/min)，抽搐停止呼吸平稳后可改为 5 L/min。注意头罩吸氧必须达 5 L/min，否则二氧化碳易在头罩内蓄积，产生二氧化碳中毒，加重病情。重症伴高热者可应用糖皮质激素。

第二十一节　新生儿坏死性小肠结肠炎

新生儿坏死性小肠结肠炎(neonatal necrotizing enterocolitis，NEC)是因肠道发育不成熟、感染、围生期缺氧、缺血、高渗饮食等因素引起回肠远端与结肠近端黏膜下层出血和坏死，导致部分肠壁囊样积气为特征的新生儿期肠道疾病。多见于生后 2 周内的早产儿，男婴多于女婴。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 多为早产儿、小于胎龄儿，可有围生期缺氧、缺血、感染、高渗饮食等病史。

大部分在生后2周内出现症状。

2. 进行性腹胀，可出现肠型，肠鸣音减弱或消失。呕吐物带胆汁或咖啡样物，大便带血丝、鲜血或为果酱样及黑便。可并发肠穿孔、腹膜炎。大便隐血试验阳性，部分患儿粪便培养检出致病菌。

3. 腹部X线平片示麻痹性肠梗阻、肠壁间隔增宽、肠壁囊样积气、门静脉积气、肠襻固定。肠穿孔者仰卧位水平投照可示游离气体。

4. 排除中毒性肠麻痹、肠梗阻、先天性巨结肠、胎粪性腹膜炎及引起血便的其他疾病。

具有上述第1～4项可确诊为本病。

（二）分期诊断

1. 疑诊期　① 全身表现：体温不稳定，呼吸暂停，精神萎靡；② 胃肠道表现：胃潴留，腹胀，呕咖啡样物，水样便，大便隐血阳性；③ X线平片：正常或肠充气。

2. 确诊期　① 全身表现：同上，加轻度代谢性酸中毒、轻度血小板减少；② 胃肠道表现：同上，加肠鸣音消失，腹壁发红，大便带血或黑便；③ X线平片：肠胀气，肠壁间隔增宽，肠壁囊样积气，门静脉积气，肠襻固定。

3. 严重期　① 全身表现：同上，加体温不升、休克、呼吸衰竭、DIC、败血症；② 胃肠道表现：同上，加肠穿孔、腹膜炎；③ X线平片：腹水、气腹。

【治疗方案】

（一）禁食　对疑诊期患儿先禁食1～2日，治疗中观察病情发展；对确诊期患儿，轻者禁食3～4日，重者禁食7～10日。禁食期间插胃管，给予胃肠减压，给予静脉营养。待腹胀、呕吐消失、大便隐血转阴性后，可恢复进食，先试喂温开水一次，再试喂5%葡萄糖水2次，每次3～5 ml，如无腹胀、呕吐，改喂新鲜母乳或1∶1稀释的配方乳汁，从每次5～10 ml开始，并可逐渐增加摄入量，切忌加奶过快，否则易致疾病复发甚至使病情恶化。喂奶前先抽胃内容物，如胃中有积乳（可从胃管抽取积乳量大于前一次入量1/3量来衡量）则不加量或降至前一次量。若进食后出现呕吐、腹胀等症状，则应暂停哺乳1次，然后减量试喂。如又出现腹胀等症状，则要区分是肠部病变尚未痊愈还是有继发性乳糖酶缺乏。后者可做尿乳糖定性试验，阳性者应暂停喂养含乳糖的代乳品。

（二）抗生素　粪便大多培养出大肠埃希菌、克雷伯菌、铜绿假单胞菌等，根据细菌培养结果选用抗生素，一般选用第三代头孢菌素如头孢哌酮或头孢他啶，均为每日50 mg/kg，分2次静脉滴注，或头孢曲松，每日50 mg/kg，每日1次静脉滴注。厌氧菌阳性或腹胀严重者加用甲硝唑，每日15 mg/kg，分2次静脉滴注。如能口服可用阿莫西林颗粒，每日50 mg/kg，分3次口服。

（三）静脉营养

1. 热量　病初每日供给热量可按209 kJ(50 kcal)/kg计算，以后增至418～502 kJ(100～120 kcal)/kg；维持水电解质、酸碱平衡，每日供给液量120～

150 ml/kg。

2. 营养液

(1) 6%小儿复方氨基酸(19AA-Ⅰ):首次剂量每日 1.0 g/kg 静脉滴注,以后每日增加 1.0 g/kg 至足量,足月儿每日 3.0 g/kg,早产儿每日 3.5 g/kg 静脉滴注。

(2) 10%葡萄糖:足月儿用10%葡萄糖溶液每日 12 g/kg,每分钟 8 mg/kg 静脉滴注。早产儿用10%葡萄糖溶液每日 6~8 g/kg,每分钟 6 mg/kg 静脉滴注。每日增加 2 g/kg 至第 2 周为每日 18~20 g/kg(早产儿为每日 16~18 g/kg),每分钟 12 mg/kg 静脉滴注。

(3) 水溶性维生素(水乐维他):每日 1 ml/kg 静脉滴注。可将上述 3 种制剂混合一容器中静脉滴注,可用50%葡萄糖溶液配制,混合后葡萄糖溶液浓度为8%~10%,如浓度>12.5%可引起外周静脉炎。中心静脉输注葡萄糖浓度可达25%。

(4) 20%中性脂肪乳剂:中长链混合型脂肪乳剂优于长链脂肪乳剂。开始剂量每日 1.0 g/kg 静脉滴注,足月儿无黄疸者从每日 1.0~2.0 g/kg 开始。如能耐受每日增加 1.0 g/kg,直到每日 3.0~3.5 g/kg。脂肪乳剂每日输注时间>16 小时,每小时速度≤0.25 g/kg,对极低出生体重儿每小时速度<0.12 g/kg。当血清胆红素>170 μmol/L 时脂肪乳剂用量不宜超过每日 1 g/kg,否则过多的游离脂肪酸与胆红素竞争白蛋白,诱发胆红素脑病。严重呼吸衰竭时脂肪乳剂用量不宜超过每日 2 g/kg。血甘油三酯>2.26 mmol/L 时暂停脂肪乳剂。

(5) 脂溶性维生素(维他利匹特):每日 1 ml/kg 静脉滴注。可与脂肪乳剂混合一容器中静脉滴注。

(6) 矿物质:每日给予钠 2~3 mmol/kg,新生儿钾、铁偏高,一般可不补。如静脉营养>10 日时,应补充钙、磷、镁,可用派达益儿,每日 4 ml/kg 静脉滴注。

3. 用法　上述两组(氨基酸+葡萄糖+水溶性维生素为一组,脂肪乳剂+脂溶性维生素为一组)静脉营养液先后用输液泵 24 小时匀速静脉滴入。也可将全部营养液混合后 24 小时匀速静脉滴注,但要注意配制顺序:① 先将水溶性维生素加入葡萄糖溶液后放入营养袋中;② 然后将氨基酸加入营养袋;③ 最后将脂溶性维生素加入脂肪乳剂后放入营养袋,边放边轻轻混匀。生后第 1 日即可使用包括糖、氨基酸、脂肪乳剂的全静脉营养。休克、严重水电解质紊乱或酸碱平衡失调、严重感染、严重出血倾向、严重肝肾功能不全时,慎用静脉营养。

(四) 其他治疗

1. 对症处理　消化道出血时可用 0.08%去甲肾上腺素胃管内注入,可用凝血酶,将 200 U 加入 2~3 ml 冷液体中口服,每日 3~4 次;出现休克时予抗休克治疗。血压下降除补充血容量外尚可静脉滴注多巴胺,每分钟 5~10 μg/kg。输血浆 10 ml/kg 以维持血容量。有出血时可输新鲜冰冻血浆或新鲜血。有缺氧症状

者应供氧，可用暖箱内供氧或头罩吸氧。

2. 手术治疗　凡有肠穿孔、腹壁红肿、腹部肿块、肠襻固定或经内科治疗病情继续恶化者，均应请外科会诊。肠穿孔或肠坏死需外科手术治疗。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　① 观察生命体征及腹部体征，观察胃肠道出血情况，包括胃肠减压引流的血性液量及血便的情况。动态观察腹胀的情况，每日测量腹围，如腹胀减轻、肠鸣音出现或增多，大便隐血转阴性，感染中毒减轻，出现觅食反射，均提示病情改善。② 复查腹部X线平片，动态观察肠管病变的变化，早期及进展期每8小时左右腹部X线检查，待病情稳定好转后，X线检查的间隔延长。如见肠管僵直、固定，提示肠段坏死；如腹腔内出现游离气体，则提示肠穿孔。③ 检查血培养、大便培养；复查血常规、血小板计数、血电解质、肌酐、血浆蛋白及动脉血气分析。

2. 预后与随访　本病有5%～30%患儿出院后可发生肠狭窄。手术治疗后也可发生回肠与结肠吻合部狭窄，或由于肠切除过多发生短肠综合征。出院后需每1～3个月随访1次，如有部分肠梗阻表现须外科治疗。

【治疗经验与解析】

1. 新生儿静脉营养中，儿科学教科书主张脂肪乳剂和氨基酸起始量0.5 g/kg，按每日0.5 g/kg速度加量。近年来研究发现，大的起始量和快速加量并无不妥，氨基酸大起始量和快速加量可防止负氮平衡，增加正氮平衡，提高存活率。2006年中华医学会儿科学分会新生儿学组《中国新生儿营养支持临床应用指南》中提高了起始量，脂肪乳剂起始量每日0.5～1.0 g/kg，足月儿无黄疸者为每日1.0～2.0 g/kg；氨基酸的起始量每日1.0～2.0 g/kg，早产儿为每日1.0 g/kg，但脂肪乳剂和氨基酸的加量速度仍为每日0.5 g/kg。根据2006年中华医学会儿科学分会新生儿学组《早产儿管理指南》，脂肪乳剂和氨基酸起始量均为1.0 g/kg，加量速度提高为每日增加1.0 g/kg。

2. 新生儿静脉营养中，脂肪乳剂和氨基酸应用的起始时间方面，2006年中华医学会儿科学分会新生儿学组《中国新生儿营养支持临床应用指南》中推荐，生后12～24小时即可应用氨基酸，生后24小时后即可应用脂肪乳剂。2010年《欧洲新生儿呼吸窘迫综合征防治指南》中认为，在生后第1日即给予包括糖、氨基酸、脂肪乳剂的全静脉营养是安全的，并推荐生后第1日即达足量，氨基酸每日3.5 g/kg，脂肪乳剂2.5～3.0 g/kg。

第二十二节　新生儿脐炎

新生儿脐炎(neonatal omphalitis)是因新生儿出生时断脐或出生后脐部处理不当，或因脐血管置保留导管或换血时被细菌污染，脐残端被金黄色葡萄球菌或大肠埃希菌等细菌入侵、繁殖而引起的急性脐部蜂窝织炎症。脐炎可发展为脐动脉炎及脐静脉炎，亦可导致门静脉炎及腹膜炎，细菌进入血循环可致败血症。脐

带创口未愈合时，爽身粉等异物刺激可引起脐部慢性炎症而形成脐部肉芽肿。

【诊断标准】

1. 临床表现　① 脐残端脱落后伤口迁延不愈，有渗液或有脓性分泌物，有臭味。② 脐部红肿，重者导致脐周蜂窝织炎、腹膜炎、败血症。③ 慢性脐炎常形成肉芽肿，表现为小的樱红色肿物，脓性溢液，经久不愈。

2. 脐分泌物涂片或细菌培养　可呈阳性。

具有上述临床表现中任何一项可临床诊断为本病，如同时具有第 2 项则可确诊为本病。如仅具有第 2 项而无临床表现，不能诊断为本病。

【治疗方案】

（一）局部治疗

1. 轻者脐周炎症无扩散者，局部用 3%过氧化氢溶液和 75%乙醇清洗，或用 2%碘酊及 75%乙醇清洗，亦可用新霉素、莫匹罗星(百多邦)等抗生素霜剂或油膏局部湿敷、外敷，每日 2～3 次。

2. 慢性肉芽肿可用 10%硝酸银溶液局部涂擦，每日 2 次。慢性大肉芽肿可用电灼、激光治疗或手术切除。

（二）全身用药　脓液较多并有腹壁局部红肿，或并发脐周蜂窝织炎、腹膜炎、败血症者，可根据脐分泌物涂片结果或细菌培养结果选用抗生素静脉给药，可用青霉素每日 5 万～10 万 U/kg，每日 2 次，或用第二、三代头孢菌素静脉滴注，参见“新生儿败血症”一节。

【疗效观察与随访】　治疗中观察患儿的精神、哭声、吃奶、体温、面色等一般情况。每日观察脐部的情况，如脐轮持续红肿、分泌物很多，表明治疗效果不佳，是否抗生素选择不合理或脐部护理不当。如治疗后脐残端红肿不减轻，且向周围扩散，要注意是否已发生腹膜炎。如果患儿精神较前委靡，出现发热，吃奶少，哭声低，表示可能已发生败血症，应加强抗感染治疗，也可根据血培养药敏结果调整治疗方案。

【治疗经验与解析】

1. 每日 2～3 次脐部护理很重要，脐残端局部应先用 3%过氧化氢或 2%碘酊涂擦，然后用 75%乙醇清洗，比用碘附清洗效果好，清洗后外涂莫匹罗星软膏。

2. 生后 3 日内的脐炎，多为大肠埃希菌引起，可先应用第三代头孢菌素；出生 3 日后的脐炎，多为金黄色葡萄球菌引起，可先应用第一或第二代头孢菌素。

第二十三节　新生儿化脓性脑膜炎

新生儿化脓性脑膜炎(neonatal purulent meningitis)简称新生儿化脑，系指出生后 4 周内化脓性细菌引起的中枢神经系统感染性疾病。多发生于新生儿败血症患儿，病原菌大多与血培养病原菌相同。也可经头颅血肿继发感染、中耳炎、脊

柱裂、脑脊膜膨出等感染途径使细菌直接侵入中枢神经系统。病原菌主要为大肠埃希菌、葡萄球菌等。

【诊断标准】

1. 临床表现　① 全身表现：与败血症相似。② 神经系统表现：目光呆滞、凝视、激惹、尖叫、嗜睡、惊厥。前囟紧张、饱满或隆起，骨缝增宽。重者意识改变，甚至昏迷。

2. 脑脊液常规与生化　白细胞常＞200×10^6/L，多核白细胞＞60%；潘氏试验常＋＋～＋＋＋；蛋白常＞1.5 g/L；葡萄糖常＜2 mmol/L 或低于当时血糖的 50%。

3. 细菌学检查　脑脊液涂片或培养找到细菌，或免疫学检查有细菌抗原，或分子生物学检查发现细菌核酸，或血培养阳性。

4. 排除新生儿缺氧缺血性脑病、新生儿颅内出血、结核性脑膜炎、病毒性脑膜炎、真菌性脑膜炎等。

具有上述第 1、2、4 项，可临床诊断本病，如同时具有第 3 项则可做病原学确诊。

【治疗方案】

（一）一般治疗　加强护理，维持体温稳定。神志不清或抽搐者应禁食，予补液或鼻饲保证热卡供给，维持水、电解质平衡，纠正酸碱平衡紊乱。早期严格限制液体入量，每日 60～70 ml/kg。

（二）药物治疗

1. 抗生素　应用原则：① 应选择敏感、能透过血脑屏障的杀菌药物，尽早静脉滴注；② 足量、足疗程应用；③ 疗程长短根据不同病原菌而定，革兰阳性菌所致者疗程 10～14 日，革兰阴性菌或 B 组溶血性链球菌所致者疗程 14～21 日。

(1) 对病原菌未明的新生儿化脑：可选用头孢呋辛，或用氨苄西林加第三代头孢菌素如头孢噻肟、头孢曲松。剂量和用法参见“新生儿败血症”一节。

(2) 对于病原明确的化脑：可参考药敏结果结合临床用药。如为金黄色葡萄球菌，可用头孢呋辛；如为大肠埃希菌可用头孢噻肟；如为肠球菌或李斯特菌，可选用氨苄西林；B 组溶血性链球菌则首选青霉素；厌氧菌首选甲硝唑。如为铜绿假单胞菌感染时，则选用头孢他啶。剂量和用法参见“新生儿败血症”一节。

2. 糖皮质激素　用抗生素同时可应用地塞米松，每日 0.2～0.5 mg/kg，分 4 次静脉推注，共 3～5 日，有利于退热、缓解颅内高压、感染中毒症状，减少颅内炎症粘连。

3. 对症治疗

(1) 退热止痉：退热方法为物理和药物降温，止痉常用苯巴比妥钠负荷量15～20 mg/kg 静脉注射或肌内注射，维持量每日 5 mg/kg，亦可用地西泮（安定）或水

合氯醛。

（2）减低颅内压：常用甘露醇和地塞米松，20%甘露醇每次 0.5 g/kg 静脉推注，每 6～8 小时 1 次。地塞米松剂量同上。

（三）其他治疗

1. 硬膜下积液　少量液体不必处理，积液多时应反复进行穿刺放液，一般每次不超过 20～30 ml，2 周后积液量仍多应手术引流。参见“化脓性脑膜炎”一节。

2. 脑室管膜炎　除全身抗生素治疗，可做侧脑室控制性引流，减轻脑室内压，再在脑室内注入有效抗生素。参见“化脓性脑膜炎”一节。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察患儿的意识、面色反应情况，有无激惹、尖叫，前囟是否隆起、紧张，拥抱反射是否正常。复查血常规、血培养、脑脊液常规和生化，并做头颅 B 超和(或)CT 检查。抗生素治疗 3～4 日后复查脑脊液常规，如白细胞计数未下降或反有升高，说明抗生素效果不佳，可考虑调换；反之，说明治疗有效，继续使用原方案。经治疗病情好转后，症状又反复，要考虑可能并发脑室膜炎、硬脑膜下积液、脑脓肿、脑积水等，做头颅 B 超和 CT 检查有助于诊断。

2. 预后与随访　预后较差，病死率高达 20%～50%，幸存者 50%可留下神经系统后遗症，如癫痫、智力低下、脑积水、失明、失听、运动障碍。对存活者需定期随访，进行头颅影像学检查、智力检测、听力检测等。

【治疗经验与解析】

1. 应用脱水剂治疗时，易引起低钠、低钾血症，应每日监测血电解质 1～2 次。

2. 支持治疗不可忽视，这是近年来预后明显改善的重要因素。可多次输新鲜血浆或全血。静脉输注免疫球蛋白常可起到很好的治疗效果，剂量每日 200～400 mg/kg，连用 3～5 日。补充足够的热量，以达到每日 460 kJ(110 kcal)/kg，摄入不足时可予复方氨基酸及脂肪乳剂静脉营养。

第二十四节　先天性弓形虫病

先天性弓形虫病(congenital toxoplasmosis)是由于妊娠期母亲感染弓形虫，通过胎盘传播给胎儿而引起的新生儿寄生虫病。弓形虫病是人畜共患传染病，猫、狗、兔等是重要传染源。多数母亲感染后无临床表现，少数有原发感染的症状。活产婴儿先天性弓形虫病发病率为 0.1%～0.6%，是引起小儿中枢神经系统先天畸形和智力发育障碍的重要原因。

【诊断标准】

1. 母亲病史　母亲妊娠期有宠物接触史和(或)弓形虫感染表现和(或)实验室检查呈阳性结果。

2. 临床表现　① 宫内发育迟缓或早产。② 新生儿多无症状，或有感染中毒

症状，急性期常有发热、呕吐、斑丘疹、贫血、黄疸、肝脾大等。③ 数月至数年后出现神经系统及眼病变。表现为脑膜脑炎、脑积水、脑钙化灶、精神障碍、癫痫等；有脉络膜视网膜炎、小眼球等。

3. 实验室检查 ① 血清弓形虫IgM、IgG阳性。② 血液、体液等涂片染色查见弓形虫滋养体。③ 血清或体液中弓形虫cAg抗原阳性。④ 聚合酶链反应(PCR)检出弓形虫DNA。⑤ 易感动物接种或组织细胞培养分离出弓形虫。

具有上述第1、2项，同时具有实验室检查中任何一项，可诊断为先天性弓形虫病。

【治疗方案】

（一）一般治疗 急性期有发热时予降温处理，有呕吐脱水时予补液等对症处理。加强护理，注意不用对肝有损伤的药物，注意热卡及液体的供给，保持水电解质平衡。

（二）抗生素治疗

1. 磺胺嘧啶和乙胺嘧啶 二者合用是目前治疗本病最常用的方法，用于急性期治疗。磺胺嘧啶每日50～100 mg/kg，分4次口服。乙胺嘧啶每日1 mg/kg，每12小时1次，2～4日后减半。疗程4～6周，用3～4个疗程，每疗程间隔1个月。乙胺嘧啶可引起叶酸缺乏及骨髓抑制，用药期间应定期观察血象并服用叶酸5 mg，每日3次。

2. 螺旋霉素 毒性小，适用于先天性弓形虫病及弓形虫感染的孕妇。每日50～100 mg/kg，分2～4次口服，可连用3周，间隔1周再重复1个疗程。

3. 阿奇霉素 每日10 mg/kg，口服3～4日停4～7日为1个疗程，用4个疗程。疗效较好。

（三）对症处理

1. 保肝利胆退黄药 葡醛内酯(肝泰乐)25～50 mg，每日3次；联苯双酯，每次0.5 mg/kg，每日3次。也可静脉滴注易善复、甘利欣或强力宁，均为1～1.5 ml/kg，每日1次，或静脉滴注腺苷蛋氨酸，每日20 mg/kg，每日1次，10～14日为1个疗程。黄疸显著时，可用苯巴比妥，首次负荷量15 mg/kg肌内注射，维持量每日5 mg/kg口服，每日3次。

2. 黄疸治疗 高间接胆红素血症时，静脉滴注白蛋白每次1 g/kg，可防胆红素脑病发生。当黄疸较重，血总胆红素≥205 μmol/L，且以间接胆红素升高为主，直接胆红素<26 μmol/L时，可予蓝光照射24～48小时。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容 每日检查患儿的皮肤、巩膜黄染的情况，肝脾大小的动态变化，有无气促、呼吸困难、肺部啰音出现。注意神经系统有无异常的表现，如呕吐加剧、前囟隆起、紧张、出现抽搐时可能已发生弓形虫脑膜脑炎，须及时行脑脊液检查。定期复查病毒学指标及其他特殊检查项目。观察上述实验室检查结果的动

态变化，有助于确诊，调整治疗方案和估计预后。

2. 预后与随访　先天性弓形虫病预后差，严重者新生儿期可致死亡。病死率12%，死亡多由于严重的中枢神经系统感染，偶然由于肺部功能障碍。内脏病变大多倾向于自然缓解。生存婴儿大多有明显后遗症，如神志障碍、惊厥、智力低下、视力障碍等。出院后定期随访，进行中枢神经系统影像学、智力等检查和眼科检查。

【治疗经验与解析】

1. 不论先天性弓形虫病有无症状与体征，均应予以治疗，以控制活动性或亚临床感染，降低以后发生全身性感染的可能。

2. 有学者主张，对所有非先天性感染的婴儿患者推荐 1 年的治疗，有症状的患者要接受 6 个月的乙胺嘧啶加磺胺嘧啶治疗，然后加用螺旋毒素，1 个月 1 个疗程，计 6 个月。无症状者(亚临床型)用乙胺嘧啶＋磺胺嘧啶治疗 6 周，然后换用螺旋霉素 6 周，同时再用乙胺嘧啶＋磺胺嘧啶 4 周。克林霉素用于该病引起的脉络膜视网膜炎和脑炎，特别适用于磺胺嘧啶不耐受者。妊娠期原发感染，螺旋霉素为首选药物，与乙胺嘧啶＋磺胺嘧啶交替使用是希望的疗法。

第二十五节　先天性风疹综合征

先天性风疹综合征(congenital rubella syndrome)是由于孕妇在妊娠早期患风疹后，风疹病毒通过胎盘感染胎儿引起胎儿的严重全身病毒感染性疾病。孕妇传染胎儿的传染率随孕期延长而减低，孕期前 8 周胎儿感染率可超过 50%。先天性感染的患儿体内排毒可长达 2～6 个月，10%患儿 1 岁时仍排毒，排毒的患儿有传染性，成为传染源。

【诊断标准】

1. 母亲病史　母亲于妊娠早期曾患风疹或有风疹接触史，其血液风疹病毒 IgM 抗体阳性。

2. 临床表现

(1) 新生儿一过性表现：早产儿，小于胎龄儿，肝脾大，黄疸，血小板减少，溶血性贫血，紫癜，淋巴结肿大，脑膜脑炎，心肌炎，角膜云翳，虹膜睫状体炎等。

(2) 永久性表现：生长发育迟缓，小头畸形，脑钙化，白内障，小眼睛，青光眼，视网膜黑色素斑，耳聋，慢性肾炎，肌张力减低，发作性痉挛，永久性智力、行为及运动障碍，肾动脉狭窄，骨畸形，先天性心脏病，牙齿异常。

(3) 迟发性表现：在生后 2 个月至 20 年内发生。糖尿病，慢性进行性全脑炎，间质性肺炎，甲状腺功能亢进或减低，甲状腺炎，性早熟，生长激素缺乏症，视网膜下新血管形成，圆锥形角膜，晶体吸收。

3. 实验室检查　① 咽分泌物、尿、脑脊液或其他组织分离出风疹病毒。② 血清或脐血测得风疹病毒 IgM 抗体。③ 用免疫学方法可检出羊水、胎盘绒毛、胎儿

组织中风疹病毒抗原。④ 应用RT－PCR方法检出风疹病毒RNA。⑤ 生后5～6个月后血液风疹病毒IgG抗体仍持续阳性或滴度高于母亲。

具有上述第1项，同时具有第2项之一、第3项中之一者，可诊断为先天性风疹综合征；如无上述第2项，可诊断为先天性风疹病毒感染。

【治疗方案】

（一）一般治疗　先天性风疹无特殊治疗方法，主要是对症处理。如急性期有发热可予药物降温或物理降温，注意皮肤、口腔及脐部的护理。患儿应隔离。注意不用对肝有损伤的药物。

（二）药物治疗

1. 抗病毒治疗　先天性风疹综合征无特殊治疗方法，主要是对症处理，抗病毒治疗效果不定，对永久性器官畸形与组织损害无效，可能减少体内排毒。可试用干扰素75万～100万U，肌内注射，每周2～3次，连用4～6周；或75万～100万U，肌内注射，隔日1次，6～10次为1个疗程；或应用利巴韦林每日10～15 mg/kg，口服或静脉滴注，每日1次，7～10日为1个疗程，必要时隔5～7日可再用1个疗程。

2. 保肝利胆退黄药　葡醛内酯25～50 mg，每日3次；联苯双酯，每次0.5 mg/kg，每日3次。也可静脉滴注易善复、甘利欣或强力宁，均为1～1.5 ml/kg，每日1次。静脉滴注腺苷蛋氨酸，每日20 mg/kg，每日1次，10～14日为1个疗程。

3. 黄疸治疗　黄疸显著时，可用苯巴比妥，首次负荷量15 mg/kg肌内注射，维持量每日5 mg/kg口服，每日3次。高间接胆红素血症时，静脉滴注白蛋白每次1 g/kg，可防胆红素脑病发生。当黄疸较重，血总胆红素≥205 μmol/L，且以间接胆红素升高为主，直接胆红素＜26 μmol/L时，可予蓝光照射24～48小时。

（三）手术治疗　有先天性心脏病、白内障、青光眼的患儿病情平稳或好转后可考虑手术治疗。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　定期复查血生化并分析结果，如GGT持续升高，常提示有胆汁淤滞或胆道梗阻。定期复查病毒学指标及其他特殊检查项目，观察上述实验室检查结果的动态变化，有助于确诊和估计预后。

2. 预后与随访　患本病胎儿出生后1年内有10％～20％死亡。有些患儿在新生儿期无临床表现，或仅有出生体重低于2 500 g，生后数月或数年后才出现迟发性表现。因此，对仅有实验室检查阳性的新生儿，应随访至少5年。

【治疗经验与解析】

1. 风疹病毒属RNA病毒，而干扰素对RNA或DNA病毒的蛋白合成均有抑制作用，且有免疫调节作用，故可使用。90％的患儿首次肌内注射当日可有发热，但体温一般不超过39℃，持续数小时后可自行退热，也可给予物理或药物降温，除

发热外，一般情况良好，故建议首次用75万U，第二次可注射100万U。干扰素治疗后1～3周部分患儿转氨酶可较注射前有所升高，25%～50%的患儿1个月后可有白细胞和血小板减少。

2. 当发生血小板减少性紫癜，出血较严重时可酌情用糖皮质激素或免疫球蛋白静脉滴注。发生间质性肺炎时注意吸氧、镇静，可使用利巴韦林雾化吸入。

第二十六节　新生儿衣原体感染

新生儿衣原体感染（neonatal chlamydial infection）主要是由于胎儿分娩时与沙眼衣原体阳性的母亲产道相接触，或沙眼衣原体通过胎盘感染胎儿所致的新生儿感染性疾病。在未经治疗的患沙眼衣原体宫颈炎及性病的孕母所生新生儿中，20%～50%发生沙眼衣原体结膜炎，10%～20%发生沙眼衣原体肺炎。

【诊断标准】

1. 临床表现　① 沙眼衣原体结膜炎：生后5～14日两眼出现浆液性渗出物，后转为脓性，眼睑水肿，结膜明显充血。② 沙眼衣原体肺炎：生后2周至4个月有鼻塞、咳嗽、呼吸急促，肺可闻及细湿啰音，偶有哮鸣音。一般不发热。胸片显示过度充气、支气管周围炎、局灶性肺不张。③ 其他：中耳炎、鼻咽炎、女婴阴道炎等。

2. 病原学检测　① 下穹隆或下睑结膜刮片镜检，见胞浆内包涵体及大量多核白细胞，或碘液染色后镜检呈棕褐色。② 免疫学方法在结膜渗出物、鼻咽吸取物等检出沙眼衣原体抗原。③ 气管或鼻咽吸取物、鼻咽拭子细胞培养、染色后可见细胞质中有特异性包涵体。④ 血清沙眼衣原体-IgM抗体效价≥1∶64，或双份血清沙眼衣原体-IgG抗体滴度效价呈4倍增加。⑤ 分子生物学方法在血、结膜渗出物、鼻咽吸取物等检出沙眼衣原体核酸。

有上述临床表现之一项，同时具备病原学检测中的任何一项，可确诊本病。

【治疗方案】

（一）一般治疗　注意眼部的护理，当眼分泌物较多时，予无菌注射用水清洗。当进食较少时，应鼻饲或静脉营养，保证每日液体入量和热卡的摄入。

（二）药物治疗

1. 抗生素　沙眼衣原体结膜炎或肺炎均可选红霉素，每日50 mg/kg，分3～4次口服，结膜炎连用10～14日，肺炎用14～21日。口服困难或重症者可静脉滴注红霉素。阿奇霉素口服比红霉素吸收好，半衰期长，停止给药后组织中药物仍可维持数日。剂量为每日10 mg/kg，每日1次，连服3日停4～7日为1个疗程，可用2～3个疗程。口服困难或重症者可静脉滴注阿奇霉素。也可口服克拉霉素或静脉滴注克拉仙（克拉霉素静脉制剂），每日10～15 mg/kg，分2～3次口服或静脉滴注。

2. 对症治疗　咳喘明显时可用3～5日糖皮质激素平喘治疗，烦躁者可应用

镇静剂。注意维持水、电解质及酸碱平衡。

3. 局部治疗　沙眼衣原体结膜炎时，局部可用0.1%利福平眼药水、0.3%诺氟沙星眼药水、10%磺胺醋酰钠眼药水或0.5%红霉素眼膏滴眼，每日4次，共2周。

（三）其他治疗　呼吸困难、气急时吸氧，重症早产儿有时需用呼吸机。恢复期肺部啰音不消失者可进行肺部超短波理疗。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中检查患儿眼分泌物是否减少，结膜充血是否减轻。面色、皮肤是否红润，有无气促、呼吸困难出现，肺部啰音的变化，肝脏大小的动态变化。定期复查病原学指标及其他特殊检查项目。观察上述实验室检查结果的动态变化，有助于确诊，调整治疗方案和估计预后。

2. 预后与随访　积极治疗后预后较好。沙眼衣原体结膜炎如不治疗，局部充血逐渐减轻，分泌物渐渐减少，持续数周而愈，偶可转为慢性。沙眼衣原体肺炎也可发展为慢性呼吸道感染。

【治疗经验与解析】

1. 红霉素用葡萄糖液溶解后浓度不宜超过0.1%。红霉素在pH<5的溶媒中放置1小时效价显著降低，在pH<4中抗菌活性消失。葡萄糖溶液pH为3.5～5.5，应用时可加入碳酸氢钠。红霉素静脉滴注的第1瓶易发生不良反应，如胃肠道反应、静脉炎，故滴注速度应慢。由于服用红霉素可有胃肠道反应、静脉滴注也易发生不良反应，因此目前多首选阿奇霉素，也可应用克拉霉素。

2. 沙眼衣原体结膜炎可伴有沙眼衣原体鼻咽炎，局部用利福平眼液或红霉素眼膏并不能清除鼻咽部的沙眼衣原体，其仍可再下行感染发生沙眼衣原体肺炎，故必须全身用药，不但可肃清鼻咽部沙眼衣原体，眼泪中抗生素亦可达有效浓度。婴幼儿不宜用氨基糖苷类眼药水，因为此类眼药水可通过鼻泪管、咽鼓管作用于内耳，引起听力损害。

3. 衣原体的细胞内寄生，常能使其逃避宿主免疫系统的攻击，其致病作用为直接抑制宿主细胞代谢，溶解寄生的细胞，而机体获得的特异性免疫力较弱，且持续时间短，不易清除沙眼衣原体。因此，如治疗不彻底，衣原体可反复感染，也易形成持续感染。

第二十七节　先天性梅毒

先天性梅毒（congenital syphilis）又称胎传梅毒，是梅毒螺旋体由母体经过胎盘进入胎儿血循环而导致的梅毒螺旋体感染。发病可出现于新生儿期、婴幼儿期和年长儿。先天性梅毒的特点是发病开始即表现为二期梅毒，常有严重内脏病变，病死率高。

【诊断标准】

1. 母亲病史　母亲患梅毒或梅毒血清学试验阳性，或梅毒螺旋体抗原、DNA

阳性。胎盘大而苍白。

2. 早期胎传梅毒　① 一般症状:多为早产儿,2～3 周后出现烦躁、苍白、老人貌、哭声嘶哑、低热、贫血、黄疸、血小板减少;② 皮肤黏膜损害:全身多形性红色斑丘疹、梅毒性天疱疮、口周、肛周放射状皲裂、梅毒性鼻炎、鼻前庭溃疡、梅毒性咽喉炎;③ 骨损害:软骨炎及骨软骨炎、假性瘫痪、马鞍鼻;④ 肝脾大、淋巴结肿大;⑤ 中枢神经系统损害:急性脑膜炎、脑积水等;⑥ 其他:梅毒性肾炎、先天性肾病、全身水肿、肺炎、肺出血、心肌炎、胰腺炎、脉络膜视网膜炎。

3. 晚期胎传梅毒　多在 2 岁以上,尤其见于 7～15 岁。有角膜炎、脉络膜炎、虹膜炎、视神经萎缩、视网膜炎、慢性脑膜炎、痉挛性瘫痪、惊厥、智力低下,神经性耳聋、结节性梅毒疹、树胶肿、马鞍鼻、关节炎、骨骼病变(马刀胫)、楔状齿(Hutchinson 齿)、胸锁关节骨质肥厚(Higoumenaki 征)、前额圆凸、桑葚齿、口腔周围放射状瘢痕等。

4. 隐性胎传梅毒　指无临床症状,脑脊液正常,仅梅毒血清学反应阳性者。

5. 病原学检查　① 胎盘、脐带、皮肤黏膜损害的渗出物或刮取物涂片,在暗视野显微镜下或免疫荧光染色法找到梅毒螺旋体。② 梅毒螺旋体特异性 IgM 抗体阳性。③ 梅毒螺旋体特异性 IgG 在生后 6 个月后持续阳性。④ 梅毒螺旋体抗原检测阳性或 DNA 阳性。

6. 诊断　① 具有上述母亲病史,又具有病原学检查之一项者,伴或不伴胎传梅毒的表现,可病原学确诊为先天性梅毒。② 具有上述母亲病史,无胎传梅毒的表现,非梅毒螺旋体抗原血清学试验如性病研究实验室(VDRL)、不加热血清反应素(USR)或快速血浆反应素(RPR)在 6 个月时未下降或转阴,或 12 个月时仍阳性,可临床诊断为先天性梅毒。③ 具有上述母亲病史,有胎传梅毒的表现,VDRL、USR 或 RPR 阳性,或梅毒螺旋体特异性 IgG(FTA－ABS 或 TPHA 等)阳性,可临床诊断为先天性梅毒。④ 具有上述母亲病史,无胎传梅毒的表现,脑脊液 VDRL、USR 或 RPR 阳性,可临床诊断为先天性梅毒。

【治疗方案】

(一) 一般治疗　梅毒婴儿须认真隔离,避免接触传染病,提倡人乳喂养,补充各种维生素。孕妇一经查出有梅毒,且未接受过正规抗梅毒治疗者,应立即开始治疗。

(二) 药物治疗

1. 抗生素　青霉素是治疗本病的首选药物,敏感,一般无耐药性。

(1) 脑脊液正常者:① 隐性胎传梅毒:苄星青霉素(长效青霉素)5 万 U/kg 一次性肌内注射。② 早期胎传梅毒:青霉素每次 5 万 U/kg,静脉滴注,每 12 小时 1 次,7 日后改为每 8 小时 1 次,每次剂量同上,再用 10～14 日。或普鲁卡因青霉素,每日 5 万 U/kg,每日 1 次肌内注射,共 10～14 日。③ 晚期胎传梅毒:用普鲁卡因青霉素,方法同上,间歇 2 周后重复 1 个疗程。青霉素过敏可用红霉素,每日

25～50 mg/kg，分 4 次口服 12～15 日；或应用阿奇霉素，每日 10～15 mg/kg，每日 1 次口服，连用 10～15 日，其对皮肤及口腔黏膜损害治疗效果较好。

(2) 脑脊液异常者(神经梅毒)：① 早期胎传梅毒：青霉素每次 5 万 U/kg，静脉滴注，每 12 小时 1 次，7 日后改为每 6 小时 1 次，每次剂量同上，再用 10～14 日。或用头孢曲松 25～50 mg/kg，每日肌内注射或静脉滴注 1 次，共 10～14 日。② 晚期胎传梅毒：青霉素每次 10 万 U/kg，静脉滴注，每 6 小时 1 次，10 日后再应用苄星青霉素，每次 5 万 U/kg 肌内注射，每周 1 次，共 3 周。或用头孢曲松 100 mg/kg，每日静脉滴注，10 日后再应用苄星青霉素每次 5 万 U/kg 肌内注射，每周 1 次，共 3 周。

2. 对症治疗　如患儿摄入较少，应部分静脉营养，保证有充足的热卡；肺炎缺氧时及时吸氧；神经梅毒有抽搐、颅内压增高时应用甘露醇脱水；低蛋白血症时可输白蛋白或血浆。皮肤有疱疹、脱屑时可外涂红霉素软膏。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　每日观察患儿的意识、面色、哭声等反应情况，黄疸、肝脾大的变化，前囟是否隆起、紧张，有无惊厥、昏迷出现，拥抱反射是否正常。皮疹的变化，口周、臀部病损有无好转。鼻塞是否减轻，鼻腔脓血样分泌物是否减少。治疗后定期复查血常规、胸片、长骨 X 片、脑脊液常规和生化，并做腹部肝脾 B 超。观察上述实验室检查结果的动态变化，有助于确诊，调整治疗方案和估计预后。

2. 预后与随访　重症患儿不治疗可死亡，及时诊断治疗者，多在 1 年内出现血清学转阴，神经梅毒者遗留永久性神经系统后遗症。在疗程结束后第 2、4、6、9、12 个月复查 VDRL 观察疗效，一般在 12 个月时转阴。以后每半年复查 1 次，总随访期 3 年。对神经梅毒者，治疗后第 2、6、12 个月复查脑脊液 VDRL。如抗体滴度升高或不转阴者，应重新治疗。

【治疗经验与解析】

1. 应用抗生素治疗后，梅毒螺旋体大量死亡，释放大量毒素、抗原，形成循环免疫复合物，导致免疫复合物型超敏反应，称为赫氏反应。常在首次注射药物后发生，在用药后 4 小时内发热、寒战、心率呼吸加快、乏力、头痛、呕吐、原有梅毒表现加重，在 8 小时为高峰，24 小时内可好转。治疗赫氏反应可对症处理及口服泼尼松 3～5 日，每日 1～2 mg/kg。为避免大量杀灭螺旋体释放异性蛋白所产生的赫氏反应，青霉素开始剂量应小，为每次 5 万 U/kg。

2. 梅毒螺旋体为横向分裂增殖，分裂周期长达 30～33 小时，只有保证血清青霉素浓度持续高于最小抑菌浓度(MIC)，才能杀灭梅毒螺旋体，这是治疗中使用长效青霉素制剂的理由。

3. 孕妇一经查出有梅毒，且未接受过正规抗梅毒治疗者，应立即开始治疗。青霉素是治疗本病的首选药物，敏感，一般无耐药性，且能通过胎盘到达胎儿体内。妊娠早期患早期梅毒，应用普鲁卡因青霉素 80 万～120 万 U 肌内注射，每日 1 次，共 15 日。如为三期梅毒则应用 20 日，或应用苄星青霉素 240 万 U 每周

1次，共3周。妊娠晚期重复治疗1个疗程。青霉素过敏者，口服红霉素每次0.5 g，每日4次，连续15日。梅毒孕妇治疗后每月复查VDRL，观察疗效，直至分娩。如确有证据表明孕妇以前接受过抗梅毒药物足量治疗，目前检查无复发或再感染，可不再治疗，但新生儿应监测VDRL。

第二十八节　新生儿皮下坏疽

新生儿皮下坏疽（subcutaneous gangrene of the newborn）是由于溶血性金黄色葡萄球菌等细菌侵入新生儿受压部位的皮肤组织造成皮下组织广泛性炎症和坏死的急性感染性疾病。本病多见于生后1周左右的寒冷地区新生儿，发病后迅速蔓延，易导致败血症，病死率高。

【诊断标准】

1. 皮肤表现　好发于身体受压部位如腰骶部、臀部、背部、枕部等。初期局部皮肤片状红肿，边界不清，稍硬，有热感；数小时内红肿迅速扩散，中央部位皮肤暗红、变软，触之有漂浮感。晚期局部皮肤变黑、溃破、溢脓、脱落。

2. 全身表现　发热，拒食，哭闹，呕吐，腹胀；可并发败血症、休克、DIC、肺炎等。

具备上述表现可诊断为本病。

【治疗方案】

（一）全身治疗

1. 抗生素　根据病情应用1种或联合应用2种抗生素静脉滴注。可根据脓液或血培养与药敏试验结果调整抗生素。用法参见“新生儿败血症”一节。疗程应在局部皮肤痊愈后再应用3～5日。

2. 支持治疗　可多次输新鲜血浆或全血，每次10 ml/kg。静脉输注免疫球蛋白，剂量每日200～400 mg/kg，连用3～5日。补充足够的热量，以达到每日460 kJ(110 kcal)/kg，摄入不足时可予复方氨基酸及脂肪乳剂静脉营养。

3. 并发症治疗　发生败血症、休克、DIC等，治疗参见有关章节。

（二）局部治疗　早期局部仅有红肿时，局部可用新霉素、莫匹罗星等抗生素霜剂或油膏局部湿敷、外敷，每日2～3次。当皮肤暗红有漂浮感时，应早期切开引流，病变中央区做多个横切口，在病变皮肤与健康皮肤交界处，做多个小切口。每个切口长1～1.5 cm，间距2～3 cm，切开后用小血管钳分开两切口间的皮下间隙，放置凡士林纱布引流条。皮下组织不宜广泛分离，以免造成大面积皮片坏死。术后每日用生理盐水、高锰酸钾溶液或呋喃西林溶液洗涤伤口，每日清洗换药2～3次。如有病变扩散，加做切口，使引流通畅。1周后局部红肿逐渐消退，分泌物减少，数周后创面愈合。如皮片脱落后溃疡面较大，可植皮覆盖创面。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中局部病变的情况。注意皮肤颜色、引流物性状、引流通畅与否等，监测体温和生命体征，注意并发症。

2. 预后　预后与就诊早晚和治疗是否及时正确有关。由于护理质量的提高，本病发病率大大下降，但病死率仍然较高，约为6%。

【治疗经验与解析】

1. 本病如在医院内发生，其病原菌大多来自于产房、新生儿室的用具以及工作人员中的带菌者。因此，严格的消毒隔离制度，尤其是医护人员的手的消毒，加强新生儿护理，都是重要的预防措施。

2. 病变范围大于体表面积10%以上者为重症（算法参见"新生儿寒冷损伤综合征"一节）。重症患儿易发生感染性休克、DIC等严重并发症，治疗中尤其须监测休克、DIC的相关指标。

第二十九节　擦烂红斑与尿布皮炎

擦烂红斑(intertrigo)又称间擦疹，是由于皮肤皱襞处湿热、积汗及相互摩擦等引起，以局部充血为特征的急性皮肤炎症。皮肤不卫生及炎热可诱发本病。尿布皮炎(diaper dermatitis)是由于尿布区域皮肤受粪便细菌产生的氨、尿液、湿热、尿布中塑料或洗衣粉等刺激而发生的局限性皮炎。擦烂红斑与尿布皮炎均多见于新生儿和小婴儿，均可合并真菌、细菌感染。

【诊断标准】

1. 擦烂红斑　多发生于腹股沟、颈前及两侧、腋窝、会阴、肛门附近。为边缘清楚的红斑，范围与皱襞相当，继之可发生糜烂、渗液，重者可形成浅表溃疡。如继发细菌感染，可形成微小脓疱及溃疡。如继发念珠菌感染，在红斑周围有散在的红色丘疹、疱疹。

2. 尿布皮炎　与尿布接触部位皮肤发生边缘清楚的红斑，重者可见丘疹、糜烂、水疱及浅表溃疡。如继发细菌感染，可形成微小脓疱及溃疡。如继发念珠菌感染，在红斑周围有散在的红色丘疹、疱疹。

【治疗方案】

（一）局部治疗

1. 擦烂红斑　红斑时撒布松花粉、婴儿爽身粉、硼酸滑石粉、甘草粉等。糜烂、渗液时可用3%硼酸溶液湿敷，或涂布40%氧化锌油或1%甲紫锌氧油。疑有细菌感染时，可用0.5%新霉素溶液湿敷，或外用依沙吖啶氧化锌油、1%氯霉素氧化锌油、2%莫匹罗星软膏。有真菌感染者用2%咪康唑或1%益康唑。

2. 尿布皮炎　红斑时撒布松花粉、婴儿爽身粉、硼酸滑石粉、甘草粉等，或外用5%鞣酸软膏或炉甘石洗剂。糜烂、渗液时可涂布40%氧化锌油或1%甲紫锌

氧油或5%糠馏油糊剂。疑有细菌感染时，可用0.5%新霉素溶液湿敷，或外用依沙吖啶氧化锌油、依沙吖啶糊剂、1%氯霉素氧化锌油、2%莫匹罗星软膏。有真菌感染者用2%咪康唑或1%益康唑。

（二）全身治疗　细菌感染导致局部严重脓疱者可短期口服抗生素。

（三）预防与护理

1. 擦烂红斑　保持皮肤皱襞清洁、干燥。夏季多汗时尤其注意。洗澡后在皮肤皱襞处撒布松花粉、婴儿爽身粉等。

2. 尿布皮炎　选用干爽型、透气性能好的纸尿裤，或用细软的无化纤成分的旧棉布做尿布。尿布外或臀部下方不用塑料布或橡皮垫。勤换尿布。自做的尿布应在清水中浸泡、开水煮沸、清水洗净后晒干。每次大便后用温水清洗臀部，不用肥皂，撒布松花粉、婴儿爽身粉等，或用灯光照射局部，使局部水分蒸发干燥。

【疗效观察与随访】　治疗后观察局部皮肤病变有无好转，皮疹、溃疡和渗液有无消失。

【治疗经验与解析】　擦烂红斑和尿布皮炎，均不宜使用含有糖皮质激素的外用药物，如派瑞松等，这些药物可诱发局部感染。局部有糜烂、渗出时不宜扑粉。

（吴升华　吴家鸣）

第二章

遗传性疾病

第一节　唐氏综合征

唐氏综合征(Down's syndrome),又称21-三体综合征、先天愚型,是由于第21号常染色体呈三体而引起的常染色体畸变疾病。本病是小儿染色体病中最常见的一种,占70%～80%。在活产婴儿中发病率约为1/800,男女之比约为3∶2。本病发病率随孕母年龄增高而上升。

【诊断标准】

(一)临床表现

1. 特殊面容　眼距宽,眼裂小,眼外角上斜,有内眦赘皮,鼻梁低平,外耳小,低位耳,硬腭窄小,张口伸舌,舌胖大,可有裂纹,牙齿发育不良,流涎,头颅小而圆,枕部扁平,婴儿颅缝较宽,前囟增大或关闭延迟,头发细软而较少,后发际低,短颈,颈蹼。

2. 智能体格发育迟缓　智力低下,身材矮小,四肢短,关节过度弯曲,髌骨脱位,骨盆发育不良,肌张力低,皮肤粗糙,外生殖器发育不良,腹直肌发育不良。

3. 手足表现　手指粗短,小指向内弯曲,并且只有一个横褶纹,通贯掌纹,手掌三叉点向远端移位,指纹可全部为尺侧箕纹。足短小,足拇趾与第2趾间距宽,呈草鞋足,足拇趾球部呈弓形皮纹。

4. 伴发畸形　先天性心脏病,消化道畸形,甲状腺功能减低,白内障,气管食管瘘等。

(二)染色体核型分析

1. 标准型　47,XX(或XY),+21。

2. 易位型　46,XX(或XY),-14,+t(14q21q)。

3. 嵌合型　46,XX(或XY)/47,XX(或XY),+21。

具有上述临床表现部分或全部,同时有染色体核型分析中三项之一,可确诊为本病。

【治疗方案】

(一)一般治疗　本病无特殊治疗方法。平时可进行体能训练,加强教育,培养生活自理能力与社会适应能力。注意预防感染。

(二)药物治疗　可试用增智胶囊、γ-氨酪酸、谷氨酸、维生素B_6、

维生素 B_{12}、叶酸、甲钴胺(弥可保),以促进小儿精神活动,但疗效不定。

(三)手术治疗　先天性心脏病、消化道畸形、白内障等畸形可手术治疗。

【疗效观察与随访】

1. 随访　可定期或不定期随访,观察体格与智力发育情况。合并先天性心脏病的患儿,注意随访心功能情况,有无发绀,择期手术或介入治疗。患儿易反复呼吸道感染,应及时进行抗感染治疗。如并发白血病,可按白血病治疗。患儿可有精神异常与行为问题,可发生意外创伤,应有专人看护,预防意外。

2. 预后　伴有多种先天性畸形的患儿死亡率较高,如无严重感染,平均寿命可达 50 岁。

【治疗经验与解析】

1. 本病无特殊治疗,主要是监测各种伴发疾病与防治感染。

2. 家长对患儿的监护和教育起主要作用。患儿在婴儿时期表现为"乖孩子",儿童时期情绪多愉快,对人亲切,但情感控制能力差,有时相当固执和调皮。因此,要耐心的进行教育和训练。在周到的监护和合理的教育与训练下,患儿生活多可自理,在长大后甚至可做简单的社会工作而自食其力。

3. 患儿母亲机体中,影响叶酸代谢的亚甲基四氢叶酸还原酶、甲硫氨酸合成酶、甲硫氨酸合成酶还原酶和胱硫醚合成酶等基因的多态性,可能是造成染色体不分离的风险因素,遗传(基因)和环境(营养)两方面的因素导致染色体不分离而产生 21-三体。因此,保持足够的维生素水平(包括叶酸和维生素 B_{12} 等),对降低可能的细胞遗传学异常,对于怀孕妇女非常重要。

第二节　先天性卵巢发育不全综合征

先天性卵巢发育不全(congenital ovarian dysgenesis)综合征又称为 Turner 综合征,是由于女性的一条 X 染色体完全或部分的缺失所导致的性染色体畸变疾病。本病是人类最常见的性染色体畸变疾病,发病率约为活产女婴的 0.029%,新生儿发生率约为万分之一。

【诊断标准】

(一)临床表现

1. 生长发育缺陷　均为女性,3 岁后生长缓慢,青春发育迟缓,身材矮小易发胖,无性征发育,无月经,外生殖器呈幼女型,乳房不发育,婚后不育。智能正常或稍差。

2. 外观畸形　新生儿及婴儿期可有手背、足背凹陷性水肿。上颌及腭弓窄,腭裂,腭高耳低,下颌小,鱼样嘴,短颈,颈后及两侧皮囊样淋巴水肿消退后皮肤松弛,形成颈蹼。后发际低,指趾甲发育不良,黑素痣多,胸廓宽呈盾状或漏斗状,乳距宽,肘外翻,第 4、5 掌骨短小。

3. 内脏等病变　可伴先天性心脏病如二尖瓣和主动脉瓣缩窄，肾脏畸形如马蹄肾、异位肾、肾积水，高血压，自身免疫性甲状腺炎，听觉损害，糖尿病。

（二）实验室检查

1. 血清雌二醇水平极低，睾酮水平也降低。尿促卵泡素（FSH）、黄体生成素（LH）明显增高。生长激素激发试验中，峰值常＜10 μg/L。血清胰岛素样生长因子-1（IGF-1）低下。B超显示子宫卵巢发育不良。X线检查可见骨质疏松。

2. 染色体检查示仅有一条X染色体，有以下3种类型：① 单体型：45，XO；② 嵌合型：45，XO/46，XX；③ 结构变异型：一条X染色体长臂和或者短臂缺失，如46，Xdel（Xq）或46，Xdel（Xp）；一条X染色体短臂缺失形成等长臂X染色体，如46，Xi（Xq）或46，Xi（Xp）。

具有上述临床表现、实验室检查第1项的部分或全部，同时有染色体检查中三型之一，可确诊为本病。

【治疗方案】

（一）矮身材治疗　部分引自2008年中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组《矮身材儿童诊治指南》。

1. 生长激素　确诊后尽早使用基因重组人生长激素，剂量为每晚0.15～0.20 U/kg，或每周1.05～1.40 U（0.35～0.46 mg）/kg（1 mg＝3 U），分为7日，每晚睡前皮下注射1次。可选用递增疗法，最终身高比使用固定剂量的患儿要高，生长激素起始剂量为每周0.7 U/kg，每周增加0.7 U/kg，当生长速度下降至低于治疗前的200%时，剂量最大增至每周2.1 U/kg。常用注射部位为大腿中部1/2的外、前侧面，或脐周3～5 cm的环形区域，每次注射更换注射点，避免短期内重复在一处注射而致皮下组织变性。疗程不短于1～2年，可至4～6年。常见不良反应包括甲状腺功能减低、胰岛素抵抗、特发性良性颅内压升高、股骨头滑脱坏死、注射部位红肿皮疹、一过性肝功能异常、一过性头痛、一过性膝关节疼痛等。

2. 蛋白同化激素　8岁以后，若其骨龄落后明显，在应用生长激素的同时，可合并使用小剂量蛋白同化激素即雄激素。在使用雄激素过程中应注意有无阴蒂肥大、男性化等不良反应，每月测身高1次，注意骨龄融合情况。司坦唑醇（康力龙），每日25～50 μg/kg口服。氧雄龙（Oxandrolone），每日0.05 mg/kg口服。吡唑甲氢龙，每日25 μg/kg，每日1次顿服。

3. 甲状腺素　生长激素与小剂量甲状腺激素对患儿有明显的促生长效果。左旋甲状腺素钠（优甲乐）每日25 μg，或甲状腺片每日15 mg口服。

（二）雌激素替代治疗

1. 雌激素　一般12岁之前不用，最好在15岁后用，或当骨龄达12岁以上，可开始给予口服小剂量雌激素治疗，即成人剂量的1/4～1/6，以促进乳房和外生殖器发育。可选用炔雌醇（乙炔雌二醇），从小剂量每日0.05～0.1 μg/kg顿服，6个月后逐渐增量，最大量可增至每日5 μg。共轭雌激素（倍美力，Premarine），每日

口服 0.3 mg，6 个月后增加至每日 0.6 mg，然后剂量根据疾病的状况、骨龄和子宫生长情况加以调整，持续治疗 1～2 年达到使之女性化的目的。利维爱(Livial)剂量一般为隔日 0.625 mg 或 1.25 mg 口服，或每日 1.25 mg 口服。以隔日或每日 1.25 mg 口服为佳。妊马雌酮每日口服 0.312 5 mg，根据临床效果逐步加量至每日 0.625 mg。诺坤复(Estrofen，17β 雌二醇)每日 1 mg。也可口服尼尔雌醇。在停用生长激素后，可联合使用雌激素与小剂量雄激素，如上述。

2. 建立月经周期　在第一次阴道撤退性出血或雌激素已应用 1～2 年后，口服雌、孕激素建立正常月经周期。每月服用原雌激素 21～25 日，在其最后的 7～10 日加用甲羟孕酮(安宫黄体酮)，每日口服 5～10 mg，然后在第 21～25 日停用雌激素与甲羟孕酮，发生撤药性阴道出血。每月再重复。

（三）其他治疗

1. 胰岛素样生长因子-1(IGF-1)　当患儿有生长激素受体基因缺陷，即对生长激素的生物效应存在抵抗时，予以 IGF-1 治疗可促进生长。人重组 IGF-1 的使用剂量为 80～120 μg/kg，每日 2 次皮下注射。

2. 体外受精技术　患者自然怀孕罕见，发生的概率为 2%。在怀孕的患者中，29%出现自然流产，7%围产期胎儿死亡，20% 生下异常儿，只有 38%生下健康儿。因此，不孕的患者可在残留的卵巢滤泡中取出功能性卵母细胞，予以冷冻保存，用于体外受精接受人工受孕。

3. 手术与介入治疗　蹼颈畸形严重者可将过宽的后发际大块皮肤切除，切除皮下肥厚的增生组织，纠正颈肩部过高过宽的蹼状畸形，术后明显改善外观。先天性心脏病可介入治疗。骨骼畸形如先天性髋关节脱位、脊柱侧凸等，予以相应治疗。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗期间定期检测甲状腺功能和骨龄发育情况、身高、子宫生长情况、先天性心脏病的诊治、认知评估、心理咨询、肾功能评估、血压监测、听力监测、骨密度检测、性腺检查、骨骼畸形评估等，超重或肥胖者应及早咨询减肥。

2. 生长激素不良反应观察　生长激素有水钠潴留的作用，可引起头痛、恶心、呕吐、视力模糊等颅内压增高的表现，被称为"假性脑肿瘤"反应，但发生率很低。生长激素应用后，色素痣能加速生长，但没有癌前病变或恶性转移。水肿是暂时性的，没有引发白血病、高血压或影响脂代谢的报道，临床上没有明显的免疫或甲状腺功能的改变。患者常有胰岛素抵抗，生长激素治疗后可加重，但代偿性的高胰岛素血症可防止大部分患者的糖尿病的发生，然而可使患者易患心血管疾病。

3. 预后　由于本征患儿多数智能发育正常，因此，改善其最终成人期身高和性征发育是保证患儿心理健康的重要措施。本疾病患者不可能建立生育功能。极少数嵌合型患者可能有月经来潮，部分可有生育能力，但其自然流产率和死胎率均高，且子代患染色体畸变的风险率亦高。

【治疗经验与解析】

1. 影响生长激素治疗效果主要有以下三个因素:① 药物剂量:剂量应该逐年增加,方可维持较高的生长速率,有学者报道,连续 4 年用生长激素治疗本病的女童,只有治疗剂量逐渐递增组促生长效果最好,而无剂量递增的在第 3 年和第 4 年即无明显促生长作用。② 开始治疗的时间:开始治疗的时间越早,年龄和骨龄越小、治疗前身高增长速率越低,用生长激素治疗的促生长效果越好。一般认为开始治疗的时间应在 9 岁前。③ 治疗持续时间:尽管某些患儿开始治疗的时间相对较晚,但骨骺尚未愈合,骨龄低于同龄儿,同未治疗组的成年身高相对照,生长激素治疗后其成年身高的增加仍有临床意义。

2. 小剂量蛋白同化激素即雄激素,在儿童期可以较大限度使身高达到正常范围,在青春期可以达到更高身高。但是,雄激素用量过多或应用过早会导致骨骺过快融合成熟,无法改善最终身高和男性化。一般多在 11 岁左右应用。

3. 卵巢发育不良是本病的重要特征,多数患儿青春期发育延迟,以后有渐进性的卵巢功能衰退,需用雌激素诱导青春期发育。雌激素对生长有双向作用,低剂量起刺激作用,大剂量有抑制生长作用。雌激素的过早使用或剂量过大将加速骨骼成熟,缩短生长时间,减缓身高增速,降低成年身高。患儿 12 岁后可开始雌激素替代治疗,15 岁开始最为理想。雌激素的治疗必须模仿正常的青春期生理过程,剂量需根据个人的反应、第二性征的特征及子宫的大小加以调整。在应用雌激素前,应测定血清性激素水平以排除其他延迟青春期发育的可能,若血清性激素水平正常,应做盆腔 B 超检查,明确性腺的状态。长期应用任何种类的雌激素,可防止骨质疏松,但有诱发子宫内膜癌的危险。在应用雌激素 1～2 年后,主张用雌、孕激素人工周期疗法,以诱发周期性子宫出血,一方面对患者是一种心理安慰,另一方面由于子宫内膜定期剥落,可预防子宫内膜癌的发生。

第三节 先天性睾丸发育不全综合征

先天性睾丸发育不全综合征(congenital testicular dysgenesis)又称 Klinefelter 综合征,是由于男性多了一条性染色体 X 而导致睾丸发育障碍,引起不育的一种性染色体畸变疾病。本病是男性不育中最常见的染色体异常,其发病率在国内新生成活男婴中约为 0.059%,多出生于高龄父母。该疾病在成年男性不育症患者中占 7%,在小睾丸人群中占 6.3%,在无精子症患者中占 20%～23%。

【诊断标准】

1. 临床表现 外表男性,阴茎正常或短小,睾丸小,>11 岁睾丸直径<2 cm,隐睾,不育。瘦长体型,但体力较弱。部分患儿乳房发育,体毛、胡子稀少,阴毛呈女性三角形分布,喉结不明显,音调高尖,性格内向;智力正常或稍低下。到青春后期出现身高增长、四肢细长,皮下脂肪丰满。

2. 实验室检查 ① 血浆睾酮减低,雌激素升高,17-羟-黄体酮增高。FSH、

LH 在青春期升高。精液中无精子生成。② 染色体核型检查，以 47，XXY 多见（约占 80%），此外有 48，XXXY，或嵌合体型如 47，XXY/48，XXXY、49，XXXXY、47，XXY/46，XY(XX)等。

具备上述临床表现的部分或全部，同时具备实验室检查结果，可诊断为本病。

【治疗方案】

（一）药物治疗

1. 雄激素替代治疗　患者自 11～12 岁开始应进行雄激素疗法。一般应用长效睾酮制剂。

(1) 庚酸睾酮（环戊丙酸酯，Cyclopentylproplonate Ester）：开始每次肌注 50 mg，每 3 周 1 次，每隔 6～9 个月增加剂量 50 mg，直至达到成人剂量（每 3 周 250 mg）。对较年长的患者，开始剂量和递增用量均可加大，以便较快见效。

(2) 十一酸睾酮（Testosterone Undecanoate）：又称安雄（Andriol），为睾酮的衍生物，有较强的雄激素作用和蛋白同化作用，不影响肝肾功能。每次 500 mg，每 6～8 周肌内注射 1 次。药效可维持 6 周。口服起始量为每日 120～160 mg，分 3 次服用，连续 2～3 周，然后改为维持量每日 40～120 mg。

2. 人绒毛膜促性腺激素（HCG）　激素替代治疗的同时可给予 HCG，可直接刺激睾丸间质细胞分泌睾酮，促进睾丸的曲细精管的生精上皮发育和成熟。一般为肌内注射 1 500～2 500 IU，每周 3 次，连用数周至数月不等。但其疗效有待认可。对于隐睾者可用 HCG，每周 1 500 IU，共 3 周，以促睾丸下降。HCG 总量低于 1.5×10 IU，不会产生对骨龄的影响及其他不良反应。

3. 他莫西芬（Tamoxifen）　是雌激素受体拮抗剂。乳腺增生患者可用十一酸睾酮 500 mg 肌内注射，每 6～8 周 1 次，同时口服他莫西芬 10 mg，每日 3 次，可使乳腺明显缩小。

（二）外科治疗　对该病所致明显女性型乳腺的患者，应争取保留乳头的切除术或脂肪抽吸术。该病并发尿道下裂患者行尿道成形术。并发隐睾者如内分泌治疗失败需手术治疗。

（三）心理治疗　包括教育计划的修改、语言写作训练及技能的培养。嘱其父母及学校加强患儿的语言写作、技能培养，注意患儿心理、行为的发育，有意的增加其社会融合性的培养。对有严重心理障碍的患者可辅以精神病学、行为学方面的治疗。

（四）不育症的治疗　患者的精液或附睾中不能发现精子或呈少弱精子症。部分患者通过显微手术或细针穿刺可获得睾丸内精子，通过卵母细胞质单精子注射法（ICSI）获得妊娠。患者的精原细胞能产生染色体正常的精子，但仍有可能产生 47，XXY 的后代。患者可得到其血缘的染色体正常的胎儿，但仍要承担遗传学的风险。需要妊娠期间经腹羊水穿刺，取羊水细胞进行产前诊断。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中应定期检测血睾酮，血睾酮＞10 nmol/L(290 ng/dl)为

宜，作为监护并调整剂量的依据。雄激素替代治疗需终生进行，应随访观察肝肾功能。

2. 预后　先天性睾丸发育不全患者根据其染色体核型可初步判断其预后，核型中 X 染色体越多，预后越差；其次早期诊断，尽早治疗对患儿症状的改善也很有关系。

【治疗经验与解析】

1. 本病若能早诊早治，预后效果比较理想，治疗的最佳年龄为 11～12 岁。但由于本病在青春期前表现轻微甚至无任何症状，绝大多数患者往往在青春期后才得到诊断，故延误了最佳治疗时机。产前诊断是早期诊断的方法。一些国家对 11～15 岁的儿童进行睾丸大小测量，睾丸直径＜2.0 cm，则做性染色体检查，以此法筛查，从而保证本病的早诊早治。

2. 雄激素替代治疗，能促进男性化及恢复性功能，而不能恢复成年后的生育能力。雄激素治疗有利于促进患儿身心健康。雄激素使促红细胞生成素合成释放增加，促进了造血功能，这些作用有助于性腺功能低下患者增强体力和体质，提高生活质量和学习与劳动的能力。自青少年期起辅以雄激素治疗，常可见其学习技能水平提高，与正常儿差距缩小，变得开朗，自信力增强，但停止治疗后有的又复后退。由于患者需要终生的激素替代治疗，所以，在成年人的治疗过程中，需要注意激素替代治疗对前列腺和心血管系统的可能不良反应，应定期检查血黏度。

3. 外科治疗的目的是尽量纠正女性体态，最大限度地恢复男性体态，可解除患者自己心理上的压力，改善精神状态，提高生活适应能力等，而且对降低乳腺癌发病率也有重要的临床意义。

第四节　苯丙酮尿症

苯丙酮尿症（phenylketonuria）是一种由于苯丙氨酸代谢途径中的酶缺陷而引起的常染色体隐性遗传的代谢缺陷性疾病。本病分为两大类型：① 经典型：占 98%，是由于缺乏苯丙氨酸羟化酶（PAH）所致；② 四氢生物蝶呤（BH_4）缺乏型：占 2%，是由于缺乏鸟苷三磷酸环化水合酶（GTP－CH）、6－丙酮酰四氢生物蝶呤合成酶（6－PTS）、二氢生物蝶呤还原酶（DHPR）、甲醇胺脱水酶（CD）所致。上述这些酶缺乏使苯丙氨酸不能转换为酪氨酸，酪氨酸及其产物黑色素减少，影响酪氨酸转变为多巴及多巴胺，也影响色氨酸转变为 5－羟色胺（5－HT）。血中的苯丙氨酸积聚，产生了大量苯丙酮酸、苯乙酸、苯乳酸和羟基苯乙酸等旁路代谢产物，这些产物的堆积及多巴胺、5－HT 等神经递质的合成减少，可抑制脑髓鞘的形成并引起脑发育不良，故神经系统表现突出。

【诊断标准】

（一）临床表现

1. 患儿出生时正常，以后可出现喂养困难、呕吐、易激惹。3～6 个月时逐渐

出现症状，1岁时明显：① 神经系统：智力落后，行为异常，多动、癫痫、震颤。小头畸形，肌张力增高。② 皮肤：皮肤白皙，毛发、虹膜色泽变浅。常有湿疹。③ 体味：全身和尿液散发出特殊的鼠尿臭味。

2. 部分患儿可表现正常，或仅智力稍低下或不同程度的皮肤白皙。

3. 尿三氯化铁试验、二硝基苯肼试验可为阳性，但须排除黑酸尿症、枫糖尿病、酪氨酸病等代谢病及口服水杨酸类、吩噻嗪类药物。新生儿期筛查（Guthrie细菌生长抑制试验）可阳性。

（二）确诊检查

1. 血苯丙氨酸浓度　>1.22 mmol/L，血酪氨酸正常或稍低，即可确诊为经典型。

2. 苯丙氨酸负荷试验　口服苯丙氨酸 0.1 g/kg，血苯丙氨酸浓度>1.22 mmol/L，血酪氨酸不升高。

3. 尿蝶呤图谱分析　测定尿液中新蝶呤及生物蝶呤，在 PAH 缺乏时新蝶呤与生物蝶呤均增加，在 GTP－CH 缺乏时新蝶呤与生物蝶呤均减少，在 6－PTS 缺乏时新蝶呤增加，在 DHPR 缺乏时生物蝶呤增加。

4. 四氢生物蝶呤（BH_4）负荷试验　餐前半小时口服 BH_4 20 mg/kg，4 小时后原升高的血苯丙氨酸浓度明显下降，可确诊为 BH_4 缺乏型。

5. 酶活性检测　外周血中的红、白细胞内或皮肤成纤维细胞内 GTP－CH、6－PTS或 DHPR 活性低下。

6. 基因诊断　确定 PAH 或 DHPR 的基因缺陷。

具有上述临床表现中第1、3或第2、3项，可初步诊断为本病；同时具有确诊检查之一项，排除一过性高苯丙氨酸血症与苯丙氨酸转氨酶缺乏症，可确诊为本病。

【治疗方案】

（一）低苯丙氨酸饮食　对于经典型患儿，或血苯丙氨酸浓度持续>1.22 mmol/L 者，给予低苯丙氨酸饮食。由于母乳中的苯丙氨酸是牛奶的 1/3，故轻症患儿可首选母乳喂养。可给予低苯丙氨酸奶粉，占饮食的 80%；添加辅食时以淀粉类、蔬菜、水果等低蛋白食物为主。由于苯丙氨酸是蛋白质合成的必需氨基酸，缺乏时也会导致神经系统损害，出现嗜睡、厌食、贫血、腹泻，甚至死亡，故应维持最合适的苯丙氨酸供给量，即生后 2 个月内为每日 50～70 mg/kg，3～6 个月为每日 40～60 mg/kg，6 个月至 1 岁为每日 30～50 mg/kg，1～2 岁为每日 20～40 mg/kg，2～3 岁为每日 20～30 mg/kg，4 岁以上为每日 10～30 mg/kg。以维持血苯丙氨酸浓度在 0.12～0.61 mmol/L（2～10 mg/dl）（每 100 ml 人乳含苯丙氨酸40 mg，每 100 ml 牛奶含苯丙氨酸 167 mg，每 100 g 鸡蛋含苯丙氨酸 715 mg，每 100 g 籼米含苯丙氨酸 343 mg，每 100 g 麦面粉含苯丙氨酸 487 mg）。低苯丙氨酸饮食至少应持续至 10 岁以上，有条件者可治疗至青春期。女性患儿如今后打算生育，则至少持续至生育年龄，终生低苯丙氨酸饮食更有益。成年女性在怀孕前

应重新开始饮食控制，使血苯丙氨酸浓度<0.3 mmol/L 直至分娩，以免高苯丙氨酸血症影响胎儿。

（二）药物治疗　药物治疗用于 BH_4 缺乏型患者。

1. DHPR 或 CD 缺陷　除低苯丙氨酸饮食治疗外还应口服左旋多巴每日 5～50 mg/kg，5-羟色氨酸每日 1～13 mg/kg，均分 3～4 次口服，不需服用四氢生物蝶呤。

2. 6-PTS 或 GTP-CH 缺陷　除口服上述左旋多巴与 5-羟色氨酸外，尚需每日口服四氢生物蝶呤 2～10 mg/kg，但不需低苯丙氨酸饮食，该饮食治疗无效。盐酸沙丙蝶呤片（科望）为四氢生物蝶呤二盐酸盐，起始剂量每日 2～5 mg/kg，每日 1 次早餐时口服。根据病情可加至每日 20 mg/kg。不良反应有头痛、流涕、咽喉痛、咳嗽、呕吐、腹泻等。

由于各患者的反应性不同，左旋多巴、5-羟色氨酸的应用须从小剂量开始，逐渐加量。

（三）苯丙氨酸降解治疗　肝脏中的苯丙氨酸解氨酶（phenylalanine ammonialase）可将苯丙氨酸降解。将苯丙氨酸解氨酶的基因转染到乳酸菌中，制成口服制剂，患儿服用后乳酸菌在小肠生长繁殖，食物中苯丙氨酸经苯丙氨酸解氨酶的作用成为肉桂酸，后者经小肠吸收后在肝脏转化为马尿酸而从尿中排出，从而使血中苯丙氨酸水平下降。

（四）大分子中性氨基酸制剂　脑苯丙氨酸浓度比血苯丙氨酸浓度与临床表型的相关性更大。通常血与脑的苯丙氨酸浓度比例约为 3∶1，但不同的患儿比例不同，这是由于血脑屏障的氨基酸转运体转运作用不同的缘故。苯酮尿症患者血中高浓度的苯丙氨酸与其他大分子中性氨基酸竞争血脑屏障氨基酸转运体，然后而进入脑内，影响脑发育。采用大分子中性氨基酸制剂可降低患者脑内苯丙氨酸浓度，改善脑内神经递质合成。国外生产 PreKUnil，每片含酪氨酸、色氨酸、左旋精氨酸、亮氨酸、蛋氨酸、异亮氨酸、缬氨酸和苏氨酸。另外有 NeoPhe，在上述药片中添加了赖氨酸、组氨酸和其他氨基酸的量，一方面通过与苯丙氨酸竞争胃肠道内的氨基酸转运体而抑制苯丙氨酸被吸收入血，使血苯丙氨酸降低；另一方面又能更有效地阻止苯丙氨酸被转运入脑，使脑苯丙氨酸降低而达到治疗效果。对于儿童患者的应用正在研究之中。

（五）基因治疗　将携带苯丙氨酸羟化酶基因的重组反转录病毒注入肝循环，使肝脏苯丙氨酸羟化酶恢复 10%～80%，可保持血液中苯丙氨酸水平正常。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容

（1）治疗期间监测血苯丙氨酸血浓度，1 岁以前每 1～2 周测 1 次血苯丙氨酸浓度，1～3 岁每月测 1～2 次，3 岁以上每半年测 1 次。每半年至 1 年监测 1 次生长发育与智力发育。治疗的目的是将血苯丙氨酸浓度维持在理想范围内（0～3 岁

为 0.12～0.24 mmol/L，3～9 岁为 0.18～0.36 mmol/L，9～12 岁为 0.18～0.48 mmol/L，12～16 岁为 0.18～0.61 mmol/L，＞16 岁为 0.18～0.90 mmol/L）。随访观察惊厥、皮肤与毛发颜色、汗液与尿液特殊气味、脑电图的改变等。饮食治疗可使惊厥消失、脑电图正常、毛发和皮肤颜色变正常，但对已经存在的智力低下作用不明显。

（2）进行低苯丙氨酸饮食后可出现不良反应，应注意随访观察，如低血糖、低蛋白血症、巨幼红细胞性贫血、生长发育落后、糙皮病样皮疹、腹泻等，可给予对症处理。

2. 预后　与开始治疗的早晚有关。新生儿期开始治疗者可不出现智力损害，6 个月内开始治疗者智力可接近正常，6 个月后才治疗者已不能明显改善其智力低下。

【治疗经验与解析】

1. 改善本病治疗的预后关键在于早期治疗。在症状出现之前即被治疗者，其智力发育可接近正常。然而，本病在生后 3～6 个月才出现症状，此时治疗已不能纠正其智力低下。因此，新生儿筛查尤其重要。婴儿早期出现的症状如喂养困难、易激惹、烦躁哭闹，往往会被误诊为佝偻病早期或维生素 B_1 缺乏症而未予重视，此时应注意有无湿疹、汗液与尿液有无特殊气味，如有特殊气味则进行相应检查。尿三氯化铁试验简便易行，但特异性差，可有假阳性与假阴性。有条件可进行 HPLC 尿蝶呤图谱分析、串联质谱技术分析血浆游离氨基酸，不仅可诊断本病，还可鉴别出其他氨基酸代谢缺陷。

2. 由于每个患儿苯丙氨酸的耐受量不同，故在饮食治疗中，应根据患儿具体情况调整食谱。饮食治疗至少持续到 10 岁以后或青春期或终生治疗。10 岁之前的严格饮食控制对患者的智商和脑 MRI 改变至关重要。10 岁之后的血苯丙氨酸对智商影响程度减小，主要影响性格、行为等方面，这可能是由于随着年龄的增长，脑对苯丙氨酸的损伤的敏感性逐渐降低的缘故。

3. 如苯丙氨酸浓度控制在 0.61 mmol/L 以下，生长发育正常；但苯丙氨酸浓度在 0.61～1.22 mmol/L 时则应减少饮食中蛋白摄入量或限制苯丙氨酸的摄入，否则不能保证患儿智力的正常发育。但是，饮食治疗不能过分限制蛋白质摄入，血苯丙氨酸浓度不能低于 0.12 mmol/L。

4. 上海华夏功能性营养品有限公司生产的华夏 2 号有甲、乙两种奶粉配方，甲方是无苯丙氨酸奶粉，是用 18 种必需氨基酸（除苯丙氨酸）配制而成，供 1 岁以上患儿使用；乙方为低苯丙氨酸奶粉，是以酪蛋白为原料，经酸水解去除大部分苯丙氨酸而制成，每 100 g 乙方含有苯丙氨酸 100 mg 以下，供 1 岁以下婴儿使用。服用后 2 小时测定血苯丙氨酸浓度，一般在治疗 5 日后降至 0.61 mmol/L 以下。在血苯丙氨酸浓度降至理想范围内之后，1 岁以上患儿可逐渐少量添加天然饮食，婴儿可用母乳，也可用牛奶、禽蛋、粥、面，应按食物苯丙氨酸含量、患儿所需苯丙氨酸供给量计算用量，并根据所测定的血苯丙氨酸浓度进行调整。

第五节 半乳糖血症

半乳糖血症(galactosemia)是由于半乳糖代谢途径中酶的遗传性缺陷所致的，主要以肝、肾、眼晶体及脑组织为主要受累器官的常染色体隐性遗传病。依据酶的缺陷，分为三种型：① 半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶缺陷：最为多见，病情严重，有肝、肾、眼晶体及脑组织受累。该酶缺陷使半乳糖、1-磷酸半乳糖和半乳糖醇贮积而导致疾病。② 半乳糖激酶缺乏：较为少见。无1-磷酸半乳糖堆积，有半乳糖和半乳糖醇堆积，无肝、脑损害，有眼晶体受累。③ 尿苷二磷酸半乳糖-4-表异构酶缺陷：罕见。多无症状，生长发育正常。本节讨论第一型。

【诊断标准】

（一）临床表现　出生后给乳类数日开始出现呕吐、拒食、嗜睡、体重不增、腹泻、肌张力低下，随后出现黄疸及肝大、低血糖抽搐。2～5周内出现腹水、肝功能衰竭、出血。未治疗者大多在新生儿期死亡。少数症状较轻，婴幼儿期生长迟缓、智力发育落后、白内障、肝硬化，易于感染，并发大肠埃希菌败血症。尿检查有蛋白、管型。

（二）实验室检查

1. 新生儿筛查　Paigen试验或串联质谱技术筛查阳性。

2. 尿还原糖测定　尿液半乳糖检查阳性，葡萄糖氧化酶法测定尿葡萄糖阴性。

3. 半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶测定　红细胞、白细胞、皮肤成纤维细胞或肝活检组织中，此酶完全缺乏或近于完全缺乏。

4. 分子生物学检测　白细胞DNA分析证实半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶的基因缺陷。

5. 产前诊断　测定羊水中半乳糖醇的含量及羊水细胞中酶的活性等，亦可通过胎儿镜采取胎血进行酶活性测定，或作酶基因的突变分析，可对胎儿进行产前诊断。

具备上述临床表现的部分或全部，同时具备实验室检查之一项，可确诊为本病。

【治疗方案】

（一）饮食治疗　立刻停用母乳、牛奶、羊奶或普通含乳糖的配方奶，改用无乳糖配方奶。如果缺少无乳糖配方奶，可改用豆浆、米粉等，并需辅以维生素、脂肪等营养必需物质。豆浆中虽含有能分解出半乳糖的蜜三糖和水苏糖，但不能被人体肠道吸收故无碍于治疗。通常在限制含乳糖的乳类3～4日后即可见临床症状改善，肝功能在1周后好转。在患儿开始摄食辅助食物以后，必须避免一切可能含有奶类的食品和某些含有乳糖的水果、蔬菜和海产品，如西瓜、西红柿、海藻

等。一般认为宜终身坚持限制饮食。经过及时治疗后，白内障、肝大和肝硬化等均可逆转。

（二）支持治疗　静脉输给葡萄糖以纠正低血糖，静脉输注白蛋白，注意补充电解质。

（三）对症治疗　对合并败血症的患儿应采用适当的抗生素并给予积极支持治疗。对顽固性白内障，可适时手术治疗。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　观察智能发育情况。疗效好坏与饮食控制早晚有关，饮食控制开始越早疗效越好。未经正确治疗者大多在新生儿期死亡，平均寿命约为6周，即便幸免，日后亦遗留智能发育障碍。获得早期确诊的患儿生长发育大多正常，控制饮食后肝脾大者可缩小，早期肝硬化可恢复，已形成神经系统损伤者不能恢复，智商会比同龄正常儿童低，在成年后多数可有学习障碍、语言困难或行为异常等问题。女性患儿在青春期后几乎都发生性腺功能不足，丧失卵巢功能，只有极少数患者可能受孕，原因尚不甚清楚。

2. 预后　若在产前诊断确定胎儿为此病患者的情况下，从孕期开始就给孕妇进无乳糖的食物，如谷类、水果、蛋类、肉类等，这就是对该种患儿的“宫内饮食疗法”，可使患儿达到相当的智力发育水平。

【治疗经验与解析】

1. 一经确诊应迅速开始治疗，治疗越早越好，以免发生不可恢复的脑、眼、肝及肾等重要脏器的损伤。目前已有许多品牌的无乳糖配方奶粉，用于乳糖不耐受、病毒性肠炎，也可用于本病的饮食治疗。如无此类配方奶粉，可喂小儿豆浆，但不是豆奶粉。可用谷类如雀巢婴儿米粉或婴儿麦粉，上海产的多维代乳粉，北京产的5410代乳粉等，含有多种维生素、矿物质、蛋白、脂肪及蔗糖。此类食品中要强化无机盐、微量元素与维生素，使达到供给量要求。在婴儿数月后，注意补充蛋白质、脂肪，可用鸡蛋、鱼粉或鱼肉、植物油等，辅食的添加与正常婴儿相仿。患儿应终身限制奶类食品，在学龄期后才可吃含有少量奶制品的食物。

2. 对于已知患有半乳糖血症或无症状杂合子、纯合子的孕妇，生育的婴儿可能患半乳糖血症，怀孕期间应该完全禁止摄入含有半乳糖的食物。如母亲体内半乳糖含量增高，半乳糖会通过胎盘输送给胎儿而引起白内障。

第六节　黏多糖病

黏多糖病（mucopolysaccharidosis）是一组由于溶酶体酶缺陷造成的酸性黏多糖不能降解，使组织中大量黏多糖沉积和尿中黏多糖排泄增加而导致的遗传性溶酶体病。根据不同的酶缺陷、代谢与临床表现而将本病分型。ⅠH型、ⅠS型、ⅠH/S型是α－L－艾杜糖醛酸苷酶缺陷，Ⅱ型是艾杜糖醛酸硫酸酯酶缺陷，ⅢA型

是硫酸酰胺缺陷，ⅢB型是α-N-乙酰己糖胺酶缺陷，ⅢC型是α-葡萄糖胺-N-乙酰转移酶缺陷，ⅢD型、Ⅷ型是N-乙酰葡萄糖胺-6-硫酸硫酸酯酶缺陷，ⅣA型是N-乙酰半乳糖胺-6-硫酸硫酸酯酶缺陷，ⅣB型是β-半乳糖苷酶缺陷，Ⅵ型是芳香基硫酸酯酶缺陷，Ⅶ型是β-葡萄糖苷酶缺陷，Ⅸ型是透明质酸酶缺陷。除ⅡA型为性连锁隐性遗传外，其余均属常染色体隐性遗传病。本病大多在1周岁左右发病，各型临床症状相似，但病情轻重不一，且有各自的特征，其中以ⅠH型最典型，预后最差，患儿常在10岁以前死亡；ⅠS型病情最轻。

【诊断标准】

（一）临床表现

1. 体格发育障碍　大多在1周岁以后呈现生长落后、矮小身材。关节进行性畸变，脊柱后凸或侧凸，常见膝外翻、爪状手等改变。头大，面容丑陋，前额和双颧突出，毛发多而发际低，眼裂小，眼距宽，鼻梁低凹扁平而宽、口唇厚大外翻、舌大、牙齿稀而小、牙龈肥厚。

2. 智能障碍　智能发育在1周岁后逐渐迟缓，但ⅠS、ⅠH/S、Ⅳ型患儿可智能正常。

3. 眼部病变　1周岁左右出现角膜混浊，Ⅲ型酶缺陷无角膜病变。ⅠS型可发生青光眼。

4. 其他异常　肝脾大、耳聋、心瓣膜损伤、动脉硬化、肺功能不全、颈神经压迫症状和交通性脑积水等。

5. 骨骼X线检查　颅骨增大，蝶鞍浅长，脊柱后、侧凸；椎体呈楔形，胸、腰椎椎体前下缘呈鱼唇样前突，肋骨的脊柱端细小而胸骨端变宽，呈飘带状，尺、桡骨粗短，关节面呈V形，掌骨短粗、基底变尖，指骨远端窄圆。

（二）实验室检查

1. 尿液黏多糖检测　①甲苯胺蓝呈色法阳性或溴化十六烷三甲铵试验阳性。②醋酸纤维薄膜电泳可见尿中排出的各种酸性黏多糖升高。③氯化十六烷基铵代吡啶试验可见24小时尿黏多糖增高。

2. 细胞学检查　骨髓或周围血淋巴细胞用瑞氏或吉姆萨染色时，在胞浆中可见到Reilly小体。

3. 酶学分析　外周血白细胞、血清或培养的成纤维细胞进行酶学分析，确定各型的酶活性低下。

4. 基因诊断　DNA分析检出黏多糖代谢的各种酶的编码基因突变类型。

具备上述临床表现的部分或全部，并具备实验室检查前两项，可临床诊断为本病；如同时具有实验室检查后两项，可确诊本病并分型诊断。

【治疗方案】

（一）一般治疗　注意休息，防治呼吸道感染、中耳炎。青霉胺每日20 mg/kg，口服可使尿中黏多糖排泄量下降。

（二）特异治疗　应用β-半乳糖苷酶的酶替代治疗药物 Galsulfase（商品名 Naglazyme），治疗Ⅳ型黏多糖病。骨髓移植以替代各型患儿酶的缺乏，可改善症状，特别适用于智能损伤轻微的患儿，对Ⅱ、Ⅲ型无明显效果。其他酶替代和基因治疗法正在研究中。将艾杜糖醛酸硫酸酯酶的基因转导至Ⅱ型患者的离体淋巴细胞中，再回输患儿体内，可改善临床表现，该方法已进入临床研究阶段。

【疗效观察与随访】　ⅠH 型患者骨髓移植治疗后智力改善，角膜清亮，肝脾缩小，尿黏多糖排泄量下降，但已形成的骨骼畸形无改进。

【治疗经验与解析】

1. 如能早期诊断并及时进行骨髓移植治疗，以替代各型黏多糖病的酶缺乏，可能使骨骼破坏的进程减缓。

2. 迄今尚无有效治疗方法，预后差。医疗重点在于预防，有家族史者可培养羊水细胞进行酶活性测定或 cDNA 基因分析，便于产前诊断，指导计划生育。对已生育过黏多糖病患儿的妇女，如打算再次怀孕，应嘱其进行产前诊断，如仍为黏多糖病患儿，可人工流产。对明确诊断的患儿家长，应交代本病无特效治疗，预后较差。

第七节　糖原累积病

糖原累积病（glycogen storage disease）是一组由于糖原合成或分解途径中的酶先天性缺陷所造成的先天性糖原代谢障碍性疾病。根据不同的酶缺陷及临床表现，可将本病分为 13 型。其中Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ、Ⅸ型以肝脏病变为主；Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ型以肌肉组织受损为主。除Ⅸ型为 X 连锁隐性遗传外，其余都是常染色体隐性遗传病。本节主要讨论常见的Ⅰa 型糖原累积病（葡萄糖-6-磷酸酶异常所致）。

【诊断标准】

（一）临床表现

1. 重症在新生儿期即可出现严重低血糖、酸中毒、呼吸困难和肝大等症状；无脾大。轻症病例常在婴幼儿期有生长迟缓、肝持续增大、腹部膨隆、低血糖发作和腹泻。常有鼻出血。

2. 患儿身材明显矮小，骨龄落后，骨质疏松，但身体各部比例和智能等多为正常。肌肉松弛，四肢伸侧皮下常可见黄色瘤。

3. 空腹血糖降低＜3.3 mmol/L，乳酸升高，重症低血糖常伴有低磷血症，血清丙酮酸、甘油三酯、磷脂、胆固醇和尿酸等均增高。多数患儿肝功能正常。血小板黏附率和聚集功能低下。

4. X 线检查可见骨质疏松和肾肿大。

（二）实验室检查

1. 糖耐量试验呈现典型糖尿病特征；肾上腺素或胰高糖素试验，或半乳糖或

果糖耐量试验中患儿血糖无明显上升，且注射后血乳酸明显增高。

2. 肝组织的糖原定量增加>70 mg/g 湿重，葡萄糖-6-磷酸酶活性低下。

具备上述临床表现的部分或全部，并具备实验室检查第 1 项，可临床初步诊断为糖原累积病Ⅰa 型；如同时具有实验室检查第 2 项，可确诊本病。

【治疗方案】

（一）饮食治疗　婴幼儿少食乳类、水果及蔗糖，碳水化合物的来源必须是葡萄糖或它的聚合物（麦芽糖、淀粉）。日间多次少量进食，夜间使用鼻饲管持续点滴高碳水化合物液或口服生玉米淀粉，1.75～2 g/kg，每 4～6 小时 1 次，凉开水冲服，以维持血糖水平在 4～5 mmol/L，这种治疗方法可预防低血糖发作，使肝脏缩小，消除临床症状，并且还可使患儿获得正常的生长发育。另外，静脉营养（TPN）疗法可以纠正本病的异常生化改变和改善临床症状。

（二）酶替代等治疗　Ⅱ型糖原累积病缺乏的酶是 α-1,4-葡萄糖苷酶，该酶的重组基因药物 Myozyme 已用于治疗Ⅱ型糖原累积病，婴儿经过治疗后能够行走，可显著延长患者的寿命，并可最大限度地减轻骨骼肌损害。基因治疗正在研究中。并发痛风者可服用别嘌呤醇以降低尿酸。

（三）肝移植等治疗　肝移植可提供肝脏葡萄糖-6-磷酸酶等，使患儿获得正常的生长发育。门腔分流术可使肝脏缩小，糖原减少，高脂血症、高尿酸血症改善，血糖上升。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　饮食治疗后，观察有无低血糖发作减少、肝脏与肾脏缩小、血脂降低、生长发育改善。有长期追踪随访的必要。患者需要住院医治，调整饮食。在家进行饮食疗法时，须每 3～7 日监测血糖 1 次，可用经皮血糖仪测定。学龄前儿童或学龄儿童治疗后身高每月长 1 cm、肝脏渐缩小、无低血糖为好转。

2. 预后　未经正确治疗的本病患儿因低血糖和酸中毒发作频繁，常导致体格和智能发育障碍。伴有高尿酸血症患者常在青春期并发痛风。患者在成年期的心血管疾病、胰腺炎和肝脏腺瘤（或腺癌）的发生率高于正常人群。少数患者可并发进行性肾小球硬化症。

【治疗经验与解析】

1. 饮食疗法的关键是维持血糖在一稳定的水平，不发生低血糖。这样才不刺激胰高糖素分泌，减少亢进的糖异生与糖酵解，从而防止酸中毒。饮食疗法已使不少患儿在长期治疗后获得正常生长发育。基因治疗与肝移植尚不成熟，处于研究中。

2. 有家族史的父母如打算生育，可通过胎儿肝活检测定葡萄糖-6-磷酸酶活力进行产前诊断，通常在孕 18～22 周进行。Ⅱ型糖原累积病的产前诊断可测定羊水细胞或绒毛的酸性麦芽糖酶活性。

第八节 戈谢病

戈谢病(Gaucher disease)是由于溶酶体中β-葡糖脑苷脂酶缺乏引起葡糖脑苷脂的贮积而导致的常染色体隐性遗传的溶酶体贮积病。临床表现、病程和病情进展速度与残存的酶活性多少相关。根据发病的急缓、临床表现和酶活性,将本病分为三种类型,即慢性型(Ⅰ型、非神经型、成人型)、急性型(Ⅱ型、神经型、婴儿型)和亚急性型(Ⅲ型、神经型、少年型)。在亚急性型中,再根据其临床表现分为Ⅲa、Ⅲb、Ⅲc型。

【诊断标准】

(一)临床表现

1. 生长发育落后,甚至倒退。肝脾进行性增大,尤以脾大更明显。继发脾功能亢进、肝功能异常,可有呛咳、发绀、呼吸困难。可有淋巴结肿大、贫血、出血、血小板减少或全血细胞减少。

2. 幼儿患者可有神经系统症状。意识障碍、轻中度智力低下、语言障碍、颈强直、角弓反张、头后仰、四肢强直、下肢剪刀样交叉、行走困难、全身肌肉萎缩、运动减少、牙关紧闭、吞咽困难、喉痉挛、惊厥发作等,脑电图异常。

3. 皮肤粗糙,有鱼鳞病,可见黄棕色色素沉着。眼部可见眼球运动失调、眼球震颤、斜视、水平注视困难、角膜反射迟钝、球结膜对称性棕黄色楔形斑块,其基底在角膜边缘,尖端指向眼眦。

4. 可有病理性骨折,股骨颈骨折或脊柱压缩性骨折。X线检查有骨质疏松,骨髓腔扩大,皮质变薄,虫蚀样骨质破坏。股骨下端呈烧瓶样畸形,是典型X线征象。

(二)实验室检查

1. 血液检查 血清酸性磷酸酶、氨基己糖苷酶、壳三糖酶、血管紧张素转换酶、铁蛋白增高,血脂、脂蛋白降低,血小板减少。

2. 戈谢细胞 骨髓象检查查见戈谢细胞,脾、肝或淋巴结穿刺液或活检组织中也可见到。

3. β-葡糖脑苷脂酶活性测定 外周血白细胞、培养皮肤成纤维细胞、绒毛或羊水细胞(产前诊断)中该酶活性<40%(携带者<60%)。

4. 基因诊断 DNA分析可见β-葡糖脑苷脂酶基因突变。

具备上述临床表现的部分或全部,同时具备实验室检查的前两项,可初步诊断为本病;同时具备实验室检查的后两项之一,可确诊为本病。

(三)分型诊断

1. Ⅰ型 又称慢性型、非神经型、成年型。最常见,儿童与成人均可发病。β-葡糖脑苷脂酶活性为正常人的18%~40%。起病缓慢,无神经系统受累症状。

按病情进展可分为3期：① 初期：脾大和轻度贫血；② 中期：肝脾大，全血细胞减少，网织红细胞轻度增高，皮肤棕黄色，可有骨关节痛。③ 晚期：全血细胞减少，合并感染和出血，淋巴结肿大，肝功能损害，骨痛，关节肿痛，出现眼部症状。

2. Ⅱ型　又称急性型、神经型、婴儿型。多在1岁以内发病。β-葡糖脑苷脂酶活性为正常人的0～5%。除Ⅰ型的症状、体征外，神经系统症状明显，开始时吸吮困难，运动减少，逐渐肌张力增高，头后仰，颈强直，角弓反张，行走困难，牙关紧闭，惊厥等，多在2岁以前死亡。

3. Ⅲ型　又称亚急性型、神经型、少年型。多数在10岁内起病。β-葡糖脑苷脂酶活性为正常人的13%～20%。除内脏受累外，可有惊厥、手足徐动、震颤、肌张力增高等轻中度神经系统表现。根据患者神经系统受累程度，又将其分为：① Ⅲa型：有两项或以上神经系统受累表现，轻度内脏受累。② Ⅲb型：仅有眼球运动失调，伴进行性内脏受累。③ Ⅲc型：眼球运动失调伴进行性心脏瓣膜钙化和内脏受累。

【治疗方案】

（一）对症治疗　注意营养，预防继发感染。贫血或出血多者可给予成分输血，骨痛可用糖皮质激素。惊厥可用镇静剂。

（二）酶替代疗法

1. 西利酶(Ceredase)与阿糖脑苷酶(Alglucerase)　是从胎盘提取的β-葡糖脑苷脂酶，每支5 ml含400 U，主要用于Ⅰ型患儿，对内脏、血液病变有一定效果，但不能透过血脑屏障，改善神经系统表现的作用较差，大剂量应用时脑脊液中才可有该酶活性。因此，用于Ⅱ、Ⅲ型患儿的剂量应较大。剂量应根据每个患者情况个体化。用法：① 每次2.3～2.5 U/kg，每周3次加入生理盐水100～200 ml中静脉滴注1～2小时以上；② 每次30～60 U/kg，加入生理盐水中静脉滴注，最初1个月每周1次，继之每2周1次，剂量逐渐减少，半年后每4周1次。③ 每次60 U/kg，每2周1次静脉滴注，出现疗效后，在3～6个月内逐渐减量维持。治疗后精神、食欲改善，可自由行走，肝脏回缩，肝功能恢复，身高、体重增加，脑电图正常，但骨骼X线改变不显著，酶活性略有提高。

2. 伊米苷酶(Imiglucerase)　又名思而赞(Cerezyme)，是基因重组产品。有每瓶400 U、每瓶200 U两种剂型，临床应用效果与西利酶相同。主要用于Ⅰ、Ⅱ型患儿，对Ⅲ型患者神经系统表现的疗效尚未明了，对肌强直表现无改善。剂量基本同上。双磷酸能减少骨质疏松，增加骨密度，在酶替代治疗的同时可联用双磷酸。

（三）减少底物治疗　应用葡糖脑苷脂合成酶抑制剂N-丁基-脱氧野尻霉素，可减少葡糖脑苷脂的贮积。可用于轻症成人患者。不良反应为腹泻、感觉异常、轻微震颤及轻度呕吐等消化道症状，一般通过饮食调节可控制。由于长期应用葡萄糖脑苷脂合成酶抑制剂对人体有害，特别是儿童，因此目前尚未批准应用

于儿童。

（四）骨髓移植　通过异基因骨髓移植可将β-葡糖脑苷脂酶基因引入到患者多能干细胞中，能使酶活力上升，肝、脾缩小，戈谢细胞减少。

（五）基因治疗　将携带β-葡糖脑苷脂酶基因的反转录病毒载体导入患儿的骨髓或分离的外周血造血干细胞，并通过其增殖特性在体内获得大量含有β-葡糖脑苷脂酶基因的细胞，产生具有生物活性的β-葡糖脑苷脂酶，治疗5～6个月观察到骨髓、肝脾等组织的戈谢细胞消失，可以阻止疾病发展。

（六）脾切除　适用于巨脾伴脾功能亢进，年龄在4～5岁以上的Ⅰ型和部分Ⅲ型的患儿。全脾切除后虽可减轻腹部负担，减轻贫血和出血倾向，改善发育状态，偶可自行缓解而痊愈，但有加速肝大及骨骼破坏的可能，故应尽量延迟手术，必要时可考虑部分脾切除术。

【疗效观察与随访】

1. 治疗中观察精神与食欲有无改善、骨痛情况、神经系统表现、肝脾大等，定期随访监测血常规、身高体重、肝脾B超、脑电图、骨骼X线改变、酶活性等。注意随访有无并发症，如股骨下端骨折，股骨颈及脊柱骨折，继发感染，脾破裂等。

2. 酶替代治疗中，观察有无不良反应，如头痛、恶心、腹部不适、眩晕、皮肤瘙痒、皮疹、血压轻度降低和小便次数减少，给予对症处理。

3. Ⅰ型患儿进展缓慢，可长达40年，主要并发症为脾梗死或脾破裂而危及生命。脾切除后可长期存活，智力正常，惟生长发育落后。酶替代治疗效果显著，预后最好。Ⅱ型患儿多于发病后1年内死于继发感染，少数可存活2年以上。Ⅲ型患儿可存活几年、十几年甚至数十年，部分由于神经系统症状较重，死于并发症。

【治疗经验与解析】

1. 自1992年以来，酶替代治疗已经成为了本病的标准治疗方案。治疗结果已证明，规律的静脉应用β-葡糖脑苷脂酶进行替代治疗的安全性和有效性。Ⅰ型患儿治疗1年后一般情况好转，肝脾明显缩小，生长发育加快，血红蛋白升高，血小板亦缓慢上升。骨病变如旧，但发现治疗初期有不伴尿钙增加的低血钙情况，长期（>1年）应用酶治疗将能促进骨骼破坏的恢复。Ⅱ型患儿应用后，肝、脾可缩小，但脑症状多不能好转。酶替代治疗对肺间质病变、肺动脉高压疗效差，可加用前列环素治疗。由于酶本身是蛋白质，16%～40%患者可产生抗β-葡糖脑苷脂酶的抗体反应，但未出现严重的过敏反应症状。

2. 目前对酶替代治疗的应用剂量、每次用药间隔时间和疗程及方法尚不统一。有研究结果认为2.3 U/kg，每周3次，静脉滴注，疗效与60 U/kg，每2周1次疗效相似。此研究提示2周1次的大剂量方法非常不经济，而前一种低剂量的方法可降低极为昂贵的药费。一般认为患者的β-葡糖脑苷脂酶活性越低，酶替代治疗的剂量可越大。Ⅱ型的剂量应较大，Ⅲ型次之，Ⅰ型用量可较少，应根据每个患者的病情个体化。

第九节　尼曼-匹克病

尼曼-匹克病(Niemaoh-Pick disease)又称鞘磷脂沉积病(sphingomyelin lipidosis),是由于神经鞘磷脂酶(酸性鞘磷脂酶)缺陷,引起神经鞘磷脂贮积于单核-巨噬细胞系统内,导致肝脾大、中枢神经系统退行性变的常染色体隐性遗传的先天性糖脂代谢性疾病。本病较戈谢病少见,根据临床表现、病情进展速度将本病分为4型。A、B型是由于神经鞘磷脂酶活性低下所致,C、D型是由于胆固醇代谢酶的缺陷,使未酯化的胆固醇贮积,继发性引起神经鞘磷脂酶活性减低或仍正常。

【诊断标准】

(一)诊断依据

1. 临床表现　肝脾大,有或无神经系统损害或眼底樱桃红斑,X线片可见肺部呈粟粒样或网状、结节状浸润。可有贫血、白细胞减少或全血细胞减少。血浆胆固醇、甘油三酯可升高。

2. 实验室检查　① 外周围血淋巴细胞和单核细胞质有空泡,骨髓可找到尼曼-匹克细胞(泡沫细胞)。② 白细胞或培养的皮肤成纤维细胞的神经鞘磷脂酶活性多降低。C、D型患者细胞内胆固醇脂化能力减低。③ 尿神经鞘磷脂排泄量增加。④ 肝、脾或淋巴结活检见泡沫细胞浸润。⑤ DNA分析可见A、B型患者神经鞘磷脂酶基因突变。

具备上述临床表现,同时具备实验室检查中一项,可诊断为本病。

(二)分型诊断

1. A型(急性神经型或婴儿型)　为典型的尼曼-匹克病。多在生后3～6个月内发病,初为食欲不振、呕吐、喂养困难,导致极度消瘦。进行性智力、运动减退,肌张力低,早期软瘫,后期痉挛性硬瘓,惊厥。半数有眼底樱桃红斑,失明,耳聋,黄疸,肝脾大,肝大显著,贫血,恶病质,皮肤局限性褐黄色色素沉着,常出现细小黄色瘤状皮疹。多因感染于4岁以前死亡。神经鞘磷脂累积量为正常的20～60倍,酶活性<5%正常值。

2. B型(非神经型或内脏型)　婴幼儿期发病,病程进展慢,症状较A型轻。肝脾大突出,肝硬化,腹水,脾功能亢进,全血细胞减少。智力正常,无神经系症状,可活至成人。X线片可见肺部网状、结节状浸润。神经鞘磷脂累积量为正常的3～20倍,酶活性为正常的5%～20%。

3. C型(慢性神经型或幼年型)　幼儿期发病,肝脾大较轻,智力减退,语言障碍,学习困难,步态不稳,共济失调,震颤,肌张力及腱反射亢进,惊厥,痴呆。眼底可见樱桃红斑或核上性垂直性眼肌瘫痪,可活至5～20岁。神经鞘磷脂累积量为正常的8倍,酶活性为正常的20%～50%,也可正常。

4. D型(成年型)　有几种变异性,① Nova-scotia型为年长儿童发病,临床经

过较幼年型缓慢，有明显黄疸，肝脾大和神经症状，多于学龄期死亡，酶活性减低。② 年长儿童或成人发病，进行性智力减退、痴呆、癫痫，精神病。③ 也称为E型，成人发病，智力正常，无神经症状，不同程度肝脾大，可长期生存，神经鞘磷脂累积量为正常4～6倍，酶活性正常。

【治疗方案】

（一）对症治疗　低脂饮食，加强营养，严重贫血者可成分输血，防治感染，惊厥者应用止惊剂。

（二）抗氧化剂　维生素C、维生素E或丁羟基二苯乙烯，可阻止神经鞘磷脂M所含不饱和脂肪酸的过氧化和聚合作用，减少脂褐素和自由基形成。

（三）手术治疗　脾切除适于非神经型、有脾功能亢进者。胚胎肝移植已有成功的报道。

【疗效观察与随访】　治疗中观察病情进展情况，有无皮疹、耳聋、营养不良、智力减退、共济失调、惊厥、痴呆等神经系统症状的发生。

【治疗经验与解析】　本病尚无特效疗法。以对症治疗为主。

第十节　肝豆状核变性

肝豆状核变性（hepatolenticular degeneration）又称威尔逊病（Wilson's disease），是由于P型铜转运ATP酶缺陷引起铜蓝蛋白形成障碍而导致的以内源性慢性铜中毒为特征的常染色体隐性遗传性疾病。本病在近亲结婚子女的发病率高，发病年龄3～60岁，以7～12岁为多见。根据临床表现，本病可分为肝病型、神经型和混合型。

【诊断标准】

1. 临床表现　① 急性肝炎、肝硬化的表现；② 神经系统表现，主要是锥体外系功能障碍表现，如震颤、构语障碍、不自主运动、精细动作困难、精神障碍、肌张力改变、痉挛等。头颅CT可见豆状核及尾状核部位有低密度区，脑室扩大，弥漫性脑萎缩。MRI检查见大脑灰质和白质局限性病灶，在豆状核、尾状核、中脑、小脑均有两侧对称性病灶；③ 溶血性贫血；④ 骨关节症状如骨骼畸形、关节疼痛，X线检查有骨质稀疏、佝偻病、退行性骨关节病；⑤ 血尿、蛋白尿，或有肾小管性酸中毒表现。

2. 特有体征　角膜K-F环阳性。

3. 铜代谢检测　① 血清铜蓝蛋白＜200 mg/L。② 血清铜氧化酶活性＜0.15光密度。③ 血铜总量与游离铜降低，血中非铜蓝蛋白结合铜＞120 μg/L。④ 尿铜排泄量＞100 μg/24小时。⑤ 肝铜＞100 μg/g干重。⑥ 培养的皮肤成纤维细胞内铜含量高于正常人。⑦ 放射性铜负荷试验，静脉注射放射性铜^{64}Cu或^{67}Cu后，本病患儿血放射性铜下降缓慢，且无第二次上升。

4. 基因诊断　应用 PCR 等方法检测 P 型铜转运 ATP 酶基因突变，或应用与该基因紧密连锁的多态性 DNA 探针进行限制性片段长度多态性(RFLP)分析，可进行产前诊断与症状前诊断。

具备临床表现的部分或全部，同时具备特有体征，可初步诊断为本病；如再同时具备第 3 项中任何一项或第 4 项，可确诊为本病。

【治疗方案】

（一）饮食治疗　避免食用含铜量高的食物，如动物内脏如肝、肾，动物血，鱼虾海鲜，贝壳类如牡蛎、螺类，甲壳类如乌龟，坚果如核桃，蘑菇、香菇、巧克力、可可(可口可乐)、蜂蜜、蚕豆、豌豆、玉米、花生酱等，使每日铜的摄入量低于 1.5 mg。许多地区饮用水的含铜量为 1×10^{-6}，如当地饮用水的含铜量$>0.2\times10^{-6}$，应该用家用水净化器去除矿物质。

（二）药物治疗

1. 青霉胺　可螯合体内的铜使之成为可溶性物质而由尿排出。餐前半小时或餐后 2 小时服用。剂量为每日 20 mg/kg，分 2～3 次口服。一般 10 岁以下儿童全日量为 0.5～0.75 g，年长儿全日量为 0.8～1.0 g。同时服用维生素 B_6，每日 20～30 mg。服青霉胺期间应定期随访，检查尿铜，在第 1 年内要求每日尿铜排出量>2 mg。不良反应为神经症状加重、皮疹、呕吐、血小板减少、肾病、关节炎、血尿，随访时检查血象、尿等变化。

2. 三乙烯四胺　商品名曲恩汀(Trientine)。本药的作用与青霉胺相似，不良反应较轻，效果与青霉胺相当，因价格较高，适用于不耐受青霉胺不良反应者，剂量为每日 10～20 mg/kg，每日最大剂量<1.5 g，分为 2～4 次口服。每隔 6～12 个月确定最适的长期维持剂量。应空腹给药，在用餐前 1 小时或用餐后 2 小时服用，如服用其他药物、食品或乳制品，应至少相隔 1 小时。胶囊应当用水整颗吞下，不应打开或咀嚼。不良反应有缺铁性贫血、红斑狼疮。如同时补铁剂，铁剂与本药间隔 2 小时。

3. 四硫钼酸铵　为高效铜络合剂，可短期内改善症状，不良反应比青霉胺和曲恩汀少，不引起神经症状加重。改善患者神经系统表现的作用优于曲恩汀。剂量每日 3 mg/kg，分 6 次口服，3 次餐时与食物同服，另 3 次餐前空腹服用。少数患者出现骨髓抑制如贫血、白细胞减少，停药后恢复。

4. 二乙基二硫代氨基甲酸钠　可增加粪便铜的排泄，通常用量为每日 0.5 g，分 3～4 次口服。由于该药呈酸性，须同时服用碳酸氢钠，以减少胃肠道反应。重症可采用肌内注射，首次剂量为 25 mg/kg，24 小时总量不超过 100 mg/kg，少数病例有恶心、呕吐等轻度消化道反应。

5. 锌制剂　减少肠道内铜的吸收，服用后大便排铜量增加。如儿童体重<45 kg，每次服元素锌 25 mg，每日 3～4 次；如儿童体重>45 kg，每次服元素锌 50 mg，每日 3～4 次。常用制剂为硫酸锌(每片 100 mg 含元素锌 20 mg)、葡萄糖

酸锌(每片 35 mg 含元素锌 5 mg)。儿童用量一般每次 0.1～0.2 g,年长儿为每次 0.3 g,每日 3 次口服。少数患儿服后有恶心、呕吐、腹泻等反应或肢体发麻等症状,但不影响用药。也可使用醋酸锌、葡萄糖酸锌,消化道反应小。锌剂治疗期间,应避免与影响锌吸收的面包、粗纤维与含多量植酸的食物同服。

6. 对症治疗　对锥体外系症状可对症治疗,如用苯海索(安坦)、氟哌啶醇、东莨菪碱、左旋多巴等。对肝、肾、造血、骨关节等病症按不同病情给予适当处理。

（三）手术治疗

1. 肝移植　对急性肝功能衰竭、失代偿性肝硬化、暴发性肝坏死而药物治疗无效者,可做肝移植,这是终末期可靠、有效的治疗方法。但对于已有不可逆的严重神经或精神症状的患者不宜做肝移植。

2. 脾切除或部分脾动脉栓塞术　对脾功能亢进者可择期进行脾切除或部分脾动脉栓塞术治疗。脾切除适应证:① 脾脏中度至高度增大的巨脾;② 无腹水或少量腹水;③ 肝功能正常或基本正常,低蛋白血症得到纠正;④ 全血细胞中有 1 项或 1 项以上的全血细胞减少,尤其是白细胞$\leqslant 3.0\times10^9$/L 或(和)血小板$<60\times10^9$/L,而骨髓穿刺报告呈造血细胞增生象者。由于手术创伤可加重患者的神经症状,尤其是肝功能和脑损害明显的患者,手术及麻醉药物的应用容易导致肝性脑病,甚至发生死亡。术前有反复出现的肝性脑病、严重的肝功能损害、血小板严重减少、全身情况较差者为手术的相对禁忌证,可在药物驱铜、改善患者身体状况后择期手术。患者切脾术后并发症为肝性脑病、消化道出血,出现腹水。

（四）其他治疗

1. 肝细胞移植技术　通过少量肝细胞移植达到完全替代全体肝细胞的效果。同肝移植相比,肝细胞移植操作简单,可重复进行,并发症少,供肝免疫原性低且可冻存,移植失败或产生免疫排斥对受体影响小,一个供肝者可用于多个患者。此外肝细胞可进行体外基因修饰,是良好的基因载体,可用于自体移植。胚胎肝细胞移植正在研究之中。

2. 基因治疗与骨髓造血干细胞移植　正在研究之中。

【疗效观察与随访】

1. 治疗后观察神经症状和锥体外系症状、肝脏大小与肝功能情况、角膜 K-F 环、血与尿铜代谢检测、头颅 CT 检查等。

2. 服用青霉胺后,尿铜排出量可增加数倍,神经症状和锥体外系症状可见改善,CT 见基底神经节的低密度区逐渐减少。3～4 个月后肝功能逐渐正常,氨基酸尿、磷酸尿逐渐减少,肾功能恢复正常。症状逐渐好转,以至消失。角膜 K-F 环在数周内开始减轻,数年内可完全消失。

3. 肝病型患儿若治疗延误可导致肝硬化、腹水、肝性脑病,在应用青霉胺等治疗时,可应用谷氨酸钠、谷氨酸钾、精氨酸、门冬氨酸钾镁、乳果糖、低蛋白饮食等治疗。

【治疗经验与解析】

1. 青霉胺是青霉素的衍化物，用前须做青霉素皮试。此药不良反应较大，除药疹外，治疗开始几个月神经症状加重甚至突然恶化。一些不良反应可与肝豆状核变性的表现相混淆。如血小板减少造成消化道出血、血尿，可与患者肝硬化、食管静脉曲张的出血、肾脏受累的血尿相混淆，加重患者的表现；青霉胺引起的呕吐、脱水、白细胞减少与感染，可加重患者的肝硬化表现，甚至诱发肝性脑病。开始治疗的6～8周均可加重症状，3～6个月后才见效。出现不良反应可短期用糖皮质激素与抗组胺药。因此，必须强调，开始应小剂量试用，每日10 mg/kg，用药1～2周后逐渐加量，加量期间观察症状、白细胞、血小板、尿常规，如无异常再每周加量1次，直到足量即每日20 mg/kg。治疗半年至1年后如症状消失、肝功能恢复正常、血液铜代谢检查改善、非铜蓝蛋白结合铜<25 μg/L后，可改为维持量，即每日10 mg/kg。本病须终生服药。如治疗数年后出现肾病综合征、红斑狼疮，可暂停用2～4周，也可用糖皮质激素，如需停药可改用三乙烯四胺。

2. 国内应用锌剂治疗的报道渐多，认为疗效良好。对无症状或轻症患者可单用锌盐，对较严重患者可同时用锌盐加小剂量青霉胺，即为每日7～10 mg/kg，症状改善后再单用锌盐。锌盐与青霉胺间隔2～3小时分别口服，以免疗效降低。

3. 失代偿性肝硬化通常伴有低蛋白血症、明显的凝血功能障碍、腹水，如不伴有脑病，可给予一种络合剂，如青霉胺或者曲恩汀，再加锌剂治疗。两种药物在同一日内必须分时间段分4次口服，两药口服间期一般为5～6小时，这样可以避免螯合剂与锌结合使得两药的药效都降低。常用的方案为锌在第1次和第3次口服，曲恩汀在第2次和第4次口服。这是一种基本的加强治疗方案。如患者用这样的方案治疗无效，需要给予肝移植治疗。

第十一节　高铁血红蛋白血症

高铁血红蛋白血症(methemoglobinemia)是由于先天性或后天性的多种原因，导致血红蛋白的血红素中的二价铁被氧化成三价铁从而失去带氧功能，当这种高铁血红蛋白增多而引起发绀的一种临床综合症候群。根据主要病因可分为3个类型：① 高铁血红蛋白还原酶缺乏症：先天性红细胞缺乏NADH-高铁血红蛋白还原酶(或称为细胞色素b5还原酶、二磷酸吡啶核苷酸黄递酶)，不能使高铁血红蛋白还原成血红蛋白。该病为常染色体隐性遗传，可分为4型。② 血红蛋白M病：先天性血红蛋白肽链异常，为常染色体显性遗传。③ 中毒性高铁血红蛋白血症：接触某些药物或毒物如亚硝酸盐、氯酸盐、苯醌类化合物、苯胺、乙酰苯胺、非那西汀、普鲁卡因、碱式硝酸铋、磺胺类药物、氯化钾、伯氨喹等所致。

【诊断标准】

(一) 高铁血红蛋白还原酶缺乏症

1. 生后出现或至青春期出现发绀。无循环与呼吸系统异常。Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ型无

其他症状，Ⅱ型在1岁内有神经系统症状，如小头、智力障碍、手足徐动、斜视、肌张力增高、角弓反张。

2. 血液高铁血红蛋白含量升高，可高达50%以上。亚甲蓝或维生素C治疗发绀有效。

3. 酶学检测或基因检测证实红细胞缺乏NADH-高铁血红蛋白还原酶。高铁血红蛋白还原试验红细胞颜色仍为巧克力色，杂合子红细胞呈褐红色。

具备上述第1、2项，可初步诊断为本病，同时具备第3项可确诊本病。

（二）血红蛋白M病

1. 血红蛋白α链异常者，生后出现发绀，无其他异常表现。血红蛋白β链异常者，生后4～6个月出现发绀，可有轻度溶血性贫血、脾大、黄疸。

2. 血液高铁血红蛋白含量升高，多不超过30%。亚甲蓝或维生素C治疗发绀无效。

3. 血红蛋白电泳分析、光谱分析、氨基酸分析或基因检测符合血红蛋白M病的肽链或其基因异常。高铁血红蛋白还原试验红细胞颜色仍为巧克力色，杂合子红细胞呈褐红色。

具备上述第1、2项，可初步诊断为本病，同时具备第3项可确诊本病。

（三）中毒性高铁血红蛋白血症

1. 可突发发绀或集体发生发绀，有药物或毒物接触史。

2. 血液高铁血红蛋白含量升高。高铁血红蛋白还原试验红细胞颜色由巧克力色变为鲜红色。亚甲蓝治疗发绀有效。

具备上述两项，可诊断为本病。

【治疗方案】

（一）高铁血红蛋白还原酶缺乏症　除非为了改善发绀的容貌，一般无需治疗。每日口服维生素C 200～300 mg，分3次口服，可使高铁血红蛋白逐渐减少至10%以下，发绀遂可消失。或用亚甲蓝，每次1～2 mg/kg，配成1%溶液静脉滴注，作用比维生素C迅速。发绀消退后改为口服，每日3～5 mg/kg。用亚甲蓝后尿呈蓝色，偶可引起膀胱刺激症状和肾结石。禁用引起高铁血红蛋白血症的药物。

（二）血红蛋白M病　无有效治疗。维生素C或亚甲蓝治疗无效。

（三）中毒性高铁血红蛋白血症

1. 轻度高铁血红蛋白血症即高铁血红蛋白含量<20%时，患者仅需休息，用含糖饮料即可，停止服药或脱离化学物接触24～72小时后，高铁血红蛋白含量可自行降至正常范围。

2. 症状明显或高铁血红蛋白含量超过20%时，应及时处理。亚甲蓝1～2 mg/kg，加葡萄糖溶液配成1%溶液，10分钟以上静脉缓慢推注，可在30～60分

钟内迅速降低高铁血红蛋白的浓度至正常水平。如 1 小时后青紫未减退，可重复给药 1 次。发绀消退后可改为每日 3～5 mg/kg 口服。也可同时应用维生素 C 1～2 g静脉滴注，或应用还原型谷胱甘肽、细胞色素 C。药物治疗无效时，严重者可换血或用血液净化治疗。

【疗效观察与随访】

1. 治疗中观察皮肤、口唇黏膜、甲床发绀程度。高铁血红蛋白的正常值占血红蛋白总量 1%～2%。占总量 10%～15%时，皮肤、黏膜开始出现发绀；在中毒性高铁血红蛋白血症，高铁血红蛋白急性升高达 20%～30%时，可出现乏力、头昏、头痛、心动过速等症状；含量达 30%～40%则出现气促表现；超过总量 60%时有明显缺氧，如全身抽搐、嗜睡、昏迷、呼吸衰竭等中枢神经症状，若抢救不及时，可发展为呼吸循环衰竭甚至死亡。

2. 在高铁血红蛋白还原酶缺乏症或血红蛋白 M 病，高铁血红蛋白慢性升高，长期维持高值，虽然可达 30%以上，除剧烈运动外，一般无其他症状。不能用心脏或肺部疾病解释的发绀患者，且经氧疗而无效者，应考虑有高铁血红蛋白血症的可能性。

3. 血红蛋白 M 病所致的高铁血红蛋白血症应用维生素 C 或亚甲蓝无效，大部分患者为杂合子，预后较好，患者对运动的耐受力接近正常，其寿命与正常人无异，无需治疗，但纯合子多不能存活。

【治疗经验与解析】

1. 高铁血红蛋白还原酶缺乏症虽然无法根治，但注射亚甲蓝后，当即容光焕发，且可维持数日。为满足患者的要求，可以美容一次。

2. 中毒性高铁血红蛋白血症者，当高铁血红蛋白含量低于 10%者，可密切观察，一般能自行痊愈。对于一般患者，亚甲蓝积累用量也不宜超过 7 mg/kg。亚甲蓝静脉推注过速可产生恶心、呕吐、腹痛等不良反应。大剂量亚甲蓝(＞5 mg/kg)可使还原型辅酶Ⅰ脱氢酶(NADPH)生成减少，氧化型亚甲蓝增多，反而使高铁血红蛋白增多。大剂量亚甲蓝(＞15 mg/kg)静脉注射，在小儿可引起溶血反应，患者发生严重溶血性贫血时，除输血外，可静滴氢化可的松，积极防治肾衰竭。

3. 新生儿期由于胎儿血红蛋白的存在、氧离曲线的左移及氧气离解困难等因素，可以导致动脉血氧含量的减低，所以先天性高铁血红蛋白血症的高铁血红蛋白最好维持在小于 10%血红蛋白总量。

4. 广东、广西、云南、四川等省籍人群中遗传性葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺乏症较多见，由于 G-6-PD 缺乏，不能提供 NADPH，亚甲蓝治疗不但无效，反而会诱发溶血发作，故应慎用。

第十二节　先天性卟啉病

先天性卟啉病(congenital porphyria)是由于血红素生物合成途径中特异酶的

先天性缺乏，导致卟啉或其前身物质在体内聚积或大量排出而引起的遗传性血红素代谢缺陷疾病。本节讨论的先天性或遗传性卟啉病不包括后天性或获得性卟啉病。根据卟啉代谢紊乱出现的部位，分为红细胞生成性卟啉病和肝性血卟啉病（肝卟啉病）两类。根据血红素合成步骤，分为代谢前期合成障碍、代谢后期合成障碍和两期皆有障碍三大类9个病。① 代谢前期合成障碍：急性间歇性卟啉病；δ-氨基酮戊酸脱水酶缺陷型卟啉病。② 代谢后期合成障碍：先天性红细胞生成性卟啉病；红细胞生成性原卟啉病（原卟啉病）；遗传性迟（晚）发性皮肤卟啉病，其中纯合子型称为肝性红细胞生成性卟啉病。③ 两期皆有障碍：混合型卟啉病（变化型或变异型卟啉病，杂色卟啉病）；遗传性粪卟啉病（肝粪卟啉病），其中纯合子型称为三羧基卟啉病。

【诊断标准】

（一）急性间歇性卟啉病

1. 常染色体显性遗传，由于胆色素原（卟胆原）脱氨酶（尿卟啉原Ⅰ合成酶）缺陷引起。

2. 间歇性部位不定的剧烈腹绞痛发作，持续数小时、数日或数周，不伴腹肌紧张和腹膜刺激征，可伴恶心、呕吐和顽固性便秘，肠鸣音大多减弱甚至消失。X线检查可见小肠充气或液平面。

3. 肢体疼痛，感觉异样或减退，弛缓性麻痹，颅神经受累。精神紧张，烦躁不安，忧郁焦虑，幻视幻听，癔症样发作，癫痫等。窦性心动过速，暂时性高血压。不适当的抗利尿激素分泌可导致水潴留和低钠血症，可引起癫痫。

4. 发作时尿呈咖啡色，有时尿色正常，但在阳光下暴晒使尿呈紫红色。

5. 尿卟胆原试验阳性，尿卟胆原大量升高（正常0～4 mg/24小时），尿δ-氨基酮戊酸大量升高（正常0～7 mg/24小时）。

6. 红细胞内卟胆原脱氨酶活性降至正常人的50%。DNA检测证实该酶基因突变。

7. 除外可引起症状性卟胆原尿的其他疾病，如肝硬化、溶血性贫血以及服用巴比妥、磺胺药等。

（二）δ-氨基酮戊酸脱水酶缺陷型卟啉病

1. 常染色体隐性遗传，由于δ-氨基酮戊酸脱水酶缺陷引起。

2. 临床表现和急性间歇型卟啉病相似。

3. 尿中δ-氨基酮戊酸显著增多，卟胆原、尿卟啉和粪卟啉增加。

4. 粪中粪卟啉、尿卟啉及原卟啉均正常。

5. 红细胞内原卟啉轻度增多，δ-氨基酮戊酸脱水酶活性减低，杂合子降至正常人的36%，纯合子降至正常人的2%。DNA检测证实该酶基因突变。

（三）先天性红细胞生成性卟啉病

1. 常染色体隐性遗传，由于尿卟啉原Ⅲ合成酶缺陷引起。

2. 出生后不久尿布被染粉红色，或幼年时即出现尿色发红。

3. 婴儿在日晒时啼哭。幼年时开始有严重的对光过敏，阳光暴露部位皮肤出现发红、烧灼感、水疱、溃疡，最后形成瘢痕。多毛和色素沉着常见。

4. 牙齿呈棕红色，紫外线照射检查时出现红色荧光。指甲棕色。

5. 可出现轻度溶血性贫血，常有肝脾大。

6. 尿中尿卟啉及粪卟啉增加。尿中δ-氨基酮戊酸、卟胆原正常。粪中只有粪中卟啉增多。

7. 红细胞内尿卟啉和粪卟啉增多，尿卟啉原Ⅲ合成酶活性降低，杂合子降至正常人的50%，纯合子降至正常人的20%。DNA检测证实该酶基因突变。

（四）红细胞生成性原卟啉病

1. 常染色体显性遗传，由于体内亚铁螯合酶(血红素合成酶)缺陷所引起。

2. 自幼年开始皮肤对日光过敏，曝晒后烧灼感、发痒、刺痛，出现皮疹，红斑或水肿。严重者有胆结石、胆囊炎、肝大、黄疸、肝硬化、肝功能衰竭。

3. 粪中原卟啉正常或增多。尿中卟啉与卟啉前体正常。

4. 荧光显微镜检查，骨髓有核红细胞的胞浆经紫外线照射发出红色荧光。

5. 红细胞内、血浆游离原卟啉高度增加，亚铁螯合酶活性降至正常人的20%。DNA检测证实该酶基因突变。

6. 除外红细胞内游离原卟啉增高的其他疾病，如铅中毒、缺铁性贫血等。后两者血浆中无游离原卟啉。

（五）遗传性迟发性皮肤卟啉病

1. 常染色体显性遗传，由于尿卟啉原脱羧酶缺陷引起。

2. 皮肤曝光部位出现发红、水疱、糜烂、溃疡等，最后结痂和瘢痕形成。此外，有多毛和皮肤色素沉着。

3. 尿液呈明显红色，尿中尿卟啉、7-羧基卟啉增加，卟胆原正常，原卟啉、粪卟啉正常或轻度增多。粪中异粪卟啉、7-羧基卟啉明显增多。

4. 红细胞内及肝内尿卟啉原脱羧酶活性降低至正常人的50%左右。DNA检测证实该酶基因突变。

（六）肝性红细胞生成性卟啉病

1. 常染色体隐性遗传，由于尿卟啉原脱羧酶严重缺陷引起，是遗传性迟发性型卟啉病的纯合子型。

2. 临床表现和遗传性迟发性型卟啉病相似，多在幼儿时期发病，病情更为严重。

3. 尿中尿卟啉增多，同时7羧基卟啉、6羧基卟啉和5羧基卟啉以及异粪卟啉也增加。

4. 粪中粪卟啉、异粪卟啉的排出量增多。

5. 红细胞内原卟啉增多，尿卟啉原脱羧酶活性显著降低，仅为正常人的5%～

27%。DNA检测证实该酶基因突变。

（七）混合型卟啉病

1. 常染色体显性遗传，由于原卟啉原氧化酶缺陷引起。

2. 腹痛和神经系统表现与急性间歇型卟啉病相似。

3. 损害多限于面部及双手暴露光的部位，轻微损伤可引起水疱，易破溃、糜烂、继发感染，愈合缓慢，最后形成瘢痕及色素沉着。青春期女童可长胡须，成年男女颞部和前额可长发。

4. 粪中原卟啉和粪卟啉明显增高。发作期尿中卟胆原及δ-氨基酮戊酸增多。

5. 红细胞内原卟啉原氧化酶活性降至正常人的50%。DNA检测证实该酶基因突变。

（八）遗传性粪卟啉病

1. 常染色体显性遗传，由于粪卟啉原氧化酶缺陷引起。

2. 临床表现类似急性间歇型卟啉病和迟发性皮肤型卟啉病的综合，80%的患者出现腹痛，1/3的患者有皮肤症状。

3. 粪中粪卟啉高度增多，但粪中原卟啉正常或仅轻度增加。

4. 尿中粪卟啉显著增多，急性发作时卟啉原和δ-氨基酮戊酸也增多。

5. 患者粪卟啉原氧化酶活性降低，杂合子降至正常人的50%，纯合子降至正常人的10%。DNA检测证实该酶基因突变。

（九）三羧基卟啉病

1. 常染色体隐性遗传，由于粪卟啉原氧化酶缺陷所引起，是遗传性粪卟啉病的纯合子型。

2. 出生后起病，日晒后出现红斑、水疱等光敏性损害。

3. 有明显的黄疸、溶血性贫血和肝脾大。

4. 粪中卟啉显著增多，以三羧基卟啉为主，占总量的60%以上。

5. 患者粪卟啉原氧化酶活性降至正常人的10%以下。DNA检测证实该酶基因突变。

上述诊断标准中，如不具备酶学或其基因检查结果，可初步诊断；如具备酶学或其基因检查结果，可确诊。

【治疗方案】

（一）红细胞生成性血卟啉病　包括先天性红细胞生成性卟啉病、红细胞生成性原卟啉病。

1. 皮肤损害处理　避免直接暴露于日光下和创伤。外用3%二羟基丙酮和0.13%散沫花素霜剂。氧化锌类软膏、不透光的火棉胶外用可保护皮肤。可穿特殊钛锌防护服。

2. β-胡萝卜素　进食含有高胡萝卜素食物或者直接服β-胡萝卜素，可增加对日光的耐受性。每次 10～30 mg，每日口服 3 次。可根据患者对药物的疗效或血液胡萝卜素的含量适当增减剂量。患者可于日光强烈的春夏季服药，疗效最大出现于服药后 1～3 个月，停药后疗效还可以维持 1～2 个月。一般无明显的不良反应。也可口服核黄素每日 10～20 mg，或隔日口服米帕林（阿的平）20～50 mg。

3. 溶血性贫血治疗　严重和长期溶血有脾切除指征，可能有良效且可降低对光敏感性。考来烯胺（消胆胺）每次 50～80 mg/kg，每日 3 次，餐前服用，同时加用抗氧化剂维生素 E 口服，每日 100 U，对防止溶血性贫血、肝损害的进展有效。

4. 红细胞置换术　用于严重的晚期红细胞生成性原卟啉病。

5. 其他治疗　骨髓移植、基因疗法正在研究之中。

（二）肝性血卟啉病　包括急性间歇性卟啉病、δ-氨基酮戊酸脱水酶缺陷型卟啉病、遗传性迟发性皮肤卟啉病、混合型卟啉病、遗传性粪卟啉病。

1. 避免诱因　如某些药物、过劳、精神刺激和饥饿、感染等。

2. 葡萄糖　宜高糖饮食、禁酒。应避免禁食，甚至短时间饥饿，如术后禁食。急性发作时，静脉滴注 10%葡萄糖液或 25%葡萄糖液，连续 24 小时，配合高糖饮食能使症状迅速缓解。糖耐量减低者可并用胰岛素治疗。

3. 激素　少数急性发作与月经周期有明显关系病例，应用雄激素、雌激素或口服女性避孕药有良效，但可出现持续性高血压，其机制不明。有体位性低血压的患者口服泼尼松，每日 1～2 mg/kg，可获良效。

4. 止痛止惊　氯丙嗪对减轻腹痛及缓解神经精神症状有效，每次 0.5～1 mg/kg，分 3 次口服。严重者可采用冬眠疗法。惊厥者可应用镇静剂如水合氯醛灌肠。严重腹痛以及四肢腰背疼痛的病例可用阿司匹林，每次 5～10 mg/kg，每日 3 次口服。吗啡每次 0.05～0.2 mg/kg，或哌替啶每次 1 mg/kg，肌内注射，能迅速地暂时止痛，但由于容易成瘾，应尽量少用或不用。

5. 正铁血红素（羟高铁血红素）　正铁血红素通过抑制 δ-氨基酮戊酸合成酶的活性减少 δ-氨基酮戊酸、原卟啉、卟胆原的产生。剂量为每次 2～4 mg/kg，用生理盐水稀释后以每分钟≤40 mg 的速度静脉推注，6～10 分钟注射完毕；也可加入生理盐水中静脉滴注。2 次静脉注射至少间隔 12 小时。也可每日静脉注射 1 次，24 h 小时内总量≤6 mg/kg。疗程 3～5 日。不良反应有短暂低热、血栓性静脉炎、一过性肾损伤。血红素白蛋白不引起静脉炎。

6. 静脉放血　迟发性皮肤型血卟啉病静脉放血有疗效。每 2～3 周放血一次，每次 5 ml/kg。尿卟啉排出显著减少或血红蛋白降至 110 g/L 时停止放血。可使症状消失 6～9 个月，生化改善 12～24 个月，但个体差异较大。

7. 氯喹　每次口服 2～5 mg/kg，每周 2 次，尿卟啉排出降至正常时停用。疗程可达数月至数年。对迟发性皮肤型患者可获完全缓解。治疗中应密切观察肝功能情况。可先用 S-腺苷蛋氨酸，每日 12 mg/kg，3 周后服用氯喹，每周 2 次，持

续 4～5 个月。

8. 纠正水、电解质紊乱　对抗利尿激素释放过多者，应限制水分摄入。如因出汗和胃肠道损失过量的钠和进水量不足者，则需补充盐类和水分。急性发作时偶见低镁血症性抽搐，应予补充镁盐。

9. 考来烯胺(消胆胺)　因可以结合原卟啉并通过粪便排出体外，减少原卟啉的肝肠循环，降低红细胞和血浆的原卟啉水平，同时还可以使原卟啉所致的肝脏损害得到改善。每次 50～80 mg/kg，每日 3 次餐前服用。

10. 依地酸钙钠　有抑制 δ-氨基酮戊酸合成酶的作用，且加速卟啉的排泄。每日 5～10 mg /kg，加入生理盐水或葡萄糖液稀释成 0.25%～0.5%静脉滴注，每日 2 次，每分钟滴速<15 mg，3～5 日为 1 个疗程。停药 2～4 日后进行下一个疗程，一般可用 3～4 个疗程。

【疗效观察与随访】

（一）观察指标　包括注意有无发作性腹痛、神经精神症状、暴露部的皮肤损害。监测尿中卟啉与卟啉前体的排泄量、大便尿卟啉及粪卟啉的含量，注意红细胞中游离的原卟啉是否超过正常。

（二）治愈标准

1. 完全缓解　① 急性发作期出现的腹痛、神经精神症状、光敏性皮肤损害及其他临床症状和体征均缓解或消失。② 并发症治愈。③ 急性发作期出现的红细胞内、尿中和粪中的卟啉及其前体物质含量增加等实验室检查异常均缓解或恢复正常。

2. 部分缓解　① 急性发作期出现的腹痛、神经精神症状、光敏性皮肤损害及其他临床症状和体征好转。② 并发症好转。③ 急性发作期出现的红细胞内、尿中及粪中的卟啉及其前体物质含量增加等实验室检验异常均好转。

3. 未缓解　① 急性发作期出现的腹痛、神经精神症状、光敏性皮肤损害及其他症状无好转。② 并发症无好转。③ 急性发作期出现的红细胞内、尿中和粪中的卟啉及其前体物质含量增加等实验室检查异常无好转。

【治疗经验与解析】

1. 尿卟胆原明显升高而诊断为卟啉病发作后，应尽早用血红素治疗，这是抢救危重急性卟啉病的有效手段。对急性发作的患者如用葡萄糖等其他治疗方法不能使之在 1 日内趋于稳定，则应给予正铁血红素。一般在应用 24～48 h 小时后症状很快改善，出现临床和生化的缓解。一般耐受性良好，用药前及用药期应监测凝血情况，避免与其他的抗凝剂同时使用。可有短暂低热和血栓性浅表静脉炎，大剂量静脉注射时，可能发生短暂的肾损伤。血红素治疗也可预防频繁复发，每周 1 次或 2 次血红素治疗。

2. 对症治疗十分重要。疼痛可用麻醉性止痛药。恶心、呕吐、焦虑、不安可用小剂量或中等剂量的吩噻嗪治疗(好转后，不再用吩噻嗪继续治疗)。水合氯醛可

用以治疗失眠。短效苯二氮卓类药物可用于镇静(但不用巴比妥类等药物)。膀胱扩张需插管引流。高血压者使用降压药(但不宜使用甲基多巴,因其加重症状)。在急性卟啉病发作期间心动过速和高血压可用β-阻滞剂如普萘洛尔来控制,但β-阻滞剂对低血容量患者是危险的,因为儿茶酚胺分泌增多可能是重要的代偿机制。严重便秘者可用新斯的明治疗。注意维持水电解质平衡。因腹胀和肠梗阻不能饮食时,应改用静滴葡萄糖或完全肠外营养。对经常复发或持续轻度发作患者,可不必住院。有些急性卟啉病患者出现长期疼痛和其他慢性症状,血红素治疗和碳水化合物负荷常无效。

3. 卟啉病发作期间的癫痫可直接由卟啉病引起,亦可继发于低钠血症。某些患者卟啉病和特发性癫痫可共同存在。癫痫治疗是困难的,因为所有抗癫痫药物(溴化物、加巴喷丁除外)都会加重病情。癫痫与卟啉病急性发作有关,病情好转后可终止抗癫痫药物。

4. 增强δ-氨基酮戊酸合成酶作用的药物如巴比妥酸盐、磺胺药、灰黄霉素、女性激素及某些避孕药,饮酒、饥饿或低糖饮食、感染、创伤、精神刺激等可诱发本病或使发作期症状明显加重。甲氧氯普胺、麦角类、利福平也可诱发本病。应注意避免这些诱发因素。

(张银美　吴升华)

第四章 免疫性疾病

第一节 原发性免疫缺陷病

原发性免疫缺陷病(primary immunodeficiency diseases)是一组由不同基因缺陷导致免疫系统功能先天性发育异常而导致天然性免疫或获得性免疫应答功能不全的一组疾病。根据2007年世界卫生组织(WHO)与国际免疫协会原发性免疫缺陷病分类标准,原发性免疫缺陷病分为八大类:① T细胞和B细胞联合免疫缺陷病;② 以抗体为主的缺陷;③ 其他已明确临床基因表型的免疫缺陷综合征;④ 免疫失调性疾病;⑤ 先天性吞噬细胞数量和(或)功能缺陷;⑥ 天然免疫缺陷;⑦ 自身炎症反应性疾病;⑧ 补体缺陷。由于病因众多,原发性免疫缺陷病表现复杂,但该组综合征有其共同表现,即反复感染、易患肿瘤和自身免疫性疾病。

【诊断标准】 主要引自2006年陈同辛《原发性免疫缺陷病诊断标准》。

(一) 普通变异型免疫缺陷病(CVID)

1. 诊断标准 血清IgG、IgA水平明显降低(至少低于相应年龄均值减2个标准差),并符合以下3项:① 2岁以后发病;② 缺乏同族血凝素和(或)对疫苗应答反应差;③ 排除其他可导致低丙种球蛋白血症的原因。

2. 参考项目 ① 反复发生病毒、真菌、寄生虫和细菌感染;② 易发生慢性胃肠道疾病、自身免疫性疾病、肿瘤;③ 约1/2患者血清IgM水平正常;T细胞数量和功能可异常;大多数患者B细胞数量正常,少数出现B细胞减少。

(二) 选择性IgA缺乏症

1. 诊断标准 ① ≥4岁患儿血清IgA水平<0.07 g/L,而血清IgG和IgM水平正常;② 对疫苗有正常IgG抗体应答;③ 排除其他导致低丙种球蛋白的病因。

2. 参考项目 ① 轻者可无症状,部分患者发生持续或反复呼吸道等感染,并可能发展为CVID;② 易发生胃肠道疾病,过敏性疾病和自身免疫性疾病;③ T、B细胞数量正常,IgA阳性B细胞缺乏。

(三) 重症联合免疫缺陷病(SCID)

1. 诊断标准 ≤2岁的患儿具有经胎盘传递而来的母体T细胞或$CD3^+$ T细胞≤20%,淋巴细胞绝对计数<3×10^9/L,并符合以下至少1项:① 细胞因子共有的γ链(γc)基因突变;② Janus激酶3基因突变;③ 重组活化基因(RAG)-1或RAG-2基因突变;④ 白介素-7(IL-7)Rα基因突变;⑤ 腺苷脱氨酶(ADA)活性

低于对照的 2%或其 2 个等位基因均突变;⑥ 丝裂原增殖反应低于对照的 10%或循环中出现母体淋巴细胞。

2. 参考项目　① 生后 2～7 个月常出现生长发育停滞、持续性腹泻、呼吸道感染、鹅口疮、肺囊虫性肺炎、弥散性卡介苗感染;② 可有脂溢性皮炎、血细胞减少、慢性脑病、营养不良;③ 不能扪及淋巴结,无腭扁桃体,胸部 X 线检查胸腺不发育;④ T 细胞减少,皮肤迟发型超敏反应低下。B 细胞数量正常或减少,功能下降。血清 IgG、IgA、IgM 低下。

（四）胸腺发育不全(DiGeorge 综合征)

1. 诊断标准　$CD3^+$ T 细胞降低($<0.5\times10^9/L$)并符合以下 4 项中的 2 项:① 心血管畸形;② 持续 3 周以上需要治疗的低钙血症;③ 染色体 22q11.2 基因缺失;④ 面部畸形或上腭异常。

2. 参考项目　① 持续性病毒、真菌感染;② 甲状旁腺素低下,血清低钙高磷;③ 易有精神发育迟滞、自身免疫性疾病;④ X 线检查胸腺不发育,T 细胞减少。皮肤迟发型超敏反应低下;⑤ B 细胞正常或增多。血清 IgG、IgA、IgM 可正常。

（五）MHCⅡ分子缺陷病

1. 诊断标准　B 细胞或单核细胞表面 HLA - DR 或 DQ 表达密度降低(<正常 5%),并有任 1 种基因突变包括 CIITA、RFX - B、RFX - 5 或 RFX - AP;或并有以下至少 1 项:① 生长发育停滞,机会性或持续性病毒感染;② T 细胞数量正常;$CD4^+$ T 细胞数降低;③ 对丝裂原有正常增殖反应,但缺乏 T 细胞对抗原的增殖反应;④ B 细胞数量正常,低丙种球蛋白血症;⑤ 单核细胞不能诱导出混合淋巴细胞反应。

2. 参考项目　① 临床表现与 SCID 相似。生后 6 个月内表现为严重感染和迁延性腹泻;② 常见肝脏异常尤其是硬化性胆管炎。

（六）白细胞黏附缺陷(LAD)

1. 诊断标准　中性粒细胞表面 CD18 分子表达降低(<正常 5%),并有 β_2 整合素基因突变或缺乏 β_2 整合素 mRNA;或并有以下所有表现:① 反复或持续性细菌或真菌感染,感染部位无脓;② 白细胞增多($WBC>25\times10^9/L$);③ 脐带脱落延迟和(或)伤口愈合缺陷。

2. 参考项目　① 皮肤黏膜细菌感染,无痛性坏死;② 中性粒细胞功能下降,血清免疫球蛋白正常,T 细胞、B 细胞增殖反应下降。

（七）慢性肉芽肿病(CGD)

1. 诊断标准　中性粒细胞的四唑氮蓝(NBT)染色还原试验或吞噬细胞呼吸爆发试验异常(<对照的 5%)并符合以下任何 1 项:① NAPDH 氧化酶的基因 CYBB、CYBA、NCF2、NCF1 突变;② 上述任一基因的 mRNA 缺乏;③ 母系表兄、舅舅或侄子 NBT 染色还原试验或吞噬细胞呼吸爆发试验异常;④ 反复发生金黄

色葡萄球菌等细菌以及真菌所致深部位感染；⑤ 呼吸道、消化道和泌尿生殖道弥漫性肉芽肿；⑥ 生长发育停滞及肝脾或淋巴结大。

2. 参考项目　① 可有消化道或泌尿道梗阻综合征；② 血清 IgG、IgA、IgM、白细胞升高，皮肤迟发型超敏反应正常。

（八）X连锁重症联合免疫缺陷病（XSCID）

1. 诊断标准　男性患儿具有经胎盘传递而来的母体的T细胞或 $CD3^+$ T细胞 $<10\%$，$CD16/56^+$ NK 细胞 $<2\%$，$CD19^+$ B 细胞 $>75\%$，并符合以下任何1项：① 细胞因子共同的 γ 链（γc）基因突变；② 淋巴细胞缺乏 γc 的 mRNA；③ 淋巴细胞表面缺乏 γc 蛋白；④ 母系的表兄、舅舅或侄子患重症联合免疫缺陷；⑤ 生后第1年内生长发育停滞；⑥ 血清 IgG、IgA 水平低于相应年龄正常值减2个标准差；⑦ 持续或反复腹泻，上呼吸道感染或鹅口疮。

2. 参考项目　① 血清 IgM 正常但 IgG、IgA 水平很低；② 部分患者有经胎盘传递来的母体T细胞，从而出现皮疹和肝功能损害等移植物抗宿主病表现。

（九）X连锁无丙种球蛋白血症（XLA，Bruton 病）

1. 诊断标准　男性患儿 $CD19^+$ B 细胞 $<2\%$，并有 Bruton 酪氨酸激酶（Btk）基因突变或缺乏 Btk 的 mRNA 或 Btk 蛋白，或母系的表兄、舅舅或侄子 $CD19^+$ B 细胞 $<2\%$；或并有以下全部表现：① 生后5年内表现为反复细菌感染；② 血清 IgG、IgM 和 IgA 水平低于相应年龄正常值减2个标准差；③ 缺乏同族血凝素和（或）对疫苗应答反应差；④ 排除其他可导致低丙种球蛋白血症的原因。

2. 参考项目　① 血中B细胞缺如，骨髓检查缺乏浆细胞；② 血清总 Ig <2.5 g/L，IgG <2 g/L，IgA 或 IgM <0.2 g/L；③ 血T细胞及其亚群数量正常或升高，皮肤迟发型超敏反应正常；④ 易发生过敏性和自身免疫性疾病。

（十）X连锁高 IgM 综合征（XHIM）

1. 诊断标准：男性患儿血清 IgG 水平低于相应年龄正常值减2个标准差，并有 CD 40 L 基因突变或母系的表兄、舅舅或侄子确诊为 XHIM；或并有以下所有表现：① 血清 IgM 水平高于相应年龄正常值加2个标准差；② T细胞数量正常，并对丝裂原有正常增殖反应；③ B细胞数正常或增高，但缺乏抗原特异性 IgG 抗体；④ 活化 $CD4^+$ T细胞无 CD 40 L 表达；⑤ 反复细菌、寄生虫感染；⑥ 中性粒细胞减少症。

2. 参考项目　① 生后第1年出现卡氏肺孢子菌感染；② 微小病毒导致的再障；③ 隐孢子虫相关腹泻；④ 严重肝脏疾病（硬化性胆管炎）；⑤ 血小板减少、淋巴结和脾大、自身免疫性疾病、肿瘤等。

（十一）共济失调毛细血管扩张症（AT）

1. 诊断标准　男性或女性患者患有进行性小脑共济失调，并有培养细胞发生放射线引起的染色体断裂和 ATM 等位基因突变；或并有以下4项中的3项：

① 眼结膜、面部等皮肤毛细血管扩张；② 血清 IgA 水平低于相应年龄正常值减 2 个标准差；③ 甲胎蛋白浓度高于相应年龄正常值加 2 个标准差；④ 培养中的细胞易发生放射线诱导的染色体断裂。

2. 参考项目　① 反复慢性呼吸道感染；② 可有性腺发育不良、肝功能异常、抗胰岛素性糖尿病、白血病或淋巴瘤；③ 血清 IgA、IgE、IgG_2、IgG_4 减少，IgM 升高；④ 血 B 细胞数量正常但功能下降，T 淋巴细胞亚群减少。

（十二）湿疹-血小板减少伴免疫缺陷（Wiskott-Aldrich 综合征，WAS）

1. 诊断标准　男性患者患先天性血小板减少症（$<70\times10^9/L$），血小板形态小，并且符合以下至少 1 项：① WAS 蛋白基因突变；② Northern blot 检测淋巴细胞发现缺乏 WAS 蛋白的 mRNA；③ 淋巴细胞缺乏 WAS 蛋白；④ 母系的表兄、舅舅或侄子血小板形态小，并患有血小板减少症；⑤ 湿疹；⑥ 对多糖抗原的抗体反应异常；⑦ 反复细菌或病毒感染；⑧ 自身免疫性疾病；⑨ 淋巴瘤、白血病或脑部肿瘤。

2. 参考项目　① 血小板凝集功能降低，易出血。抗血小板抗体可增加。骨髓巨核细胞正常或增多；② 血清 IgM 低下，IgA、IgE 升高，IgG 正常或稍低。血 B 细胞数量增加；③ 血 T 细胞减少，CD43 表达减少或消失，$CD4^+$ T 细胞减少，皮肤迟发型超敏反应低下。

（十三）X 连锁淋巴组织增殖性疾病（XLP）

1. 诊断标准　① 男性患者 EB 病毒感染后出现暴发性传染性单核细胞增多症，可伴病毒相关嗜血综合征、IgG 降低、IgM 升高；② 患有淋巴瘤、免疫缺陷病、再生障碍性贫血或淋巴细胞组织细胞疾病；③ 染色体 Xq25 的 SLAM 基因突变；④ 母系的表兄、舅舅或侄子在急性 EB 病毒感染后也有过相似的诊断。

2. 参考项目　① EB 病毒感染后 EB 病毒核抗原的抗体产生不足，血淋巴细胞增殖反应下降，$CD8^+$ 细胞增多；② NK 细胞功能异常。

（十四）婴儿暂时性低免疫球蛋白血症

1. 诊断标准　① 生后 3 个月后有反复细菌感染史，至 2～4 岁自行痊愈；② 血清 Ig 总量<4 g/L，IgG<2.5 g/L，至 2～4 岁其含量才达到正常水平。

2. 参考项目　① 血中 B 细胞数量正常，骨髓检查浆细胞正常；② 血 T 淋巴细胞亚群中，$CD4^+$ T 细胞数量暂时性减少。

（十五）选择性 IgM 缺乏症

1. 诊断标准　① 婴儿易发生革兰阴性菌呼吸道、泌尿道感染。② 血清 IgM 浓度<0.2 g/L，IgG、IgA 正常。③ 血 T 细胞亚群正常，B 细胞数量正常，IgM 阳性 B 细胞缺乏。

2. 参考项目　可有自身免疫性疾病、过敏性疾病。

（十六）选择性 IgG 亚类缺乏症

1. 诊断标准　① 易发生反复呼吸道等处细菌感染。② 在血清 IgG_1、IgG_2、

IgG_3、IgG_4中，有1种或多种缺乏，低于同年龄儿正常均数2个标准差。>2岁患儿IgG_1<2.5 g/L，IgG_2<0.5 g/L，IgG_3<0.3 g/L。③ IgG总量正常（如选择性IgG_2缺乏）或减少（如选择性IgG_1缺乏）。除IgG_4缺乏可伴IgA缺乏外，一般IgA、IgM正常。

2. 参考项目 ① 血T细胞亚群正常；② B细胞数量正常或不成熟。

（十七）选择性IgE缺乏症

1. 诊断标准 ① 血清IgE<15 ng/ml；② IgG、IgA、IgM正常。

2. 参考项目 ① 无症状或有慢性肺部疾病；② 外周血淋巴细胞减少，T淋巴细胞正常。

（十八）伴嘌呤核苷磷酸化酶（PNP）缺乏的免疫缺陷

1. 诊断标准 ① 反复细菌、病毒、真菌、寄生虫感染；② 红细胞或淋巴细胞PNP活性低下；③ 染色体14q13的PNP基因突变。

2. 参考项目 ① 外周血淋巴细胞<10%。进行性T淋巴细胞减少，皮肤迟发型超敏反应低下。② 血清IgG、IgA、IgM正常。B细胞数量正常。血和尿中尿酸低下。③ 多伴有神经系统病变、发育迟缓、智力低下、自身免疫性疾病、血小板减少、慢性腹泻。

（十九）伴腺苷脱氨酶（ADA）缺陷的SCID

1. 诊断标准 ① 具有上述SCID的表现；② 红细胞或淋巴细胞ADA活性低下；③ 染色体20q的ADA基因突变。

2. 参考项目 ① 可有智力低下、淋巴细胞减少、进行性免疫球蛋白减少、嗜酸性粒细胞增多、IgE升高、自身免疫性疾病、肿瘤；② 多伴有骨骼系统的发育异常，如软骨发育异常、肋软骨突出、肋骨前端宽大、脊椎扁平、长骨干骺端不整、骨盆畸形、短肢、侏儒。

（二十）遗传性血管神经性水肿［C_1抑制物（C_1-INH）缺陷症］

1. 诊断标准 ① 血清C_1-INH蛋白与活性低下；② 遗传性血管性水肿，累及皮肤、呼吸道、胃肠道。

2. 参考项目 补体C_2、C_4减少。

（二十一）Chediak-Higashi综合征

1. 诊断标准 ① 反复化脓性感染。② 皮肤、毛发、眼底部分白化症。皮肤色素细胞有巨大黑色素颗粒。③ 中性粒细胞胞浆内有巨大嗜苯胺蓝颗粒。骨髓中粒系细胞胞浆内中有嗜酸性、过氧化物酶阳性的巨大包涵体。④ 染色体1q的CHS1基因突变。

2. 参考项目 ① 可有肝脾大、淋巴结肿大、神经系统病变；② 贫血、血小板减少、中性粒细胞减少；③ T、NK细胞功能低下，B细胞功能正常。

【治疗方案】

（一）一般治疗　严格的保护隔离，尽量减少与感染源接触。加强营养，补充蛋白质与多种维生素。先天性胸腺发育不全型患儿的低血钙，除补钙外还应给予维生素 D 或甲状旁腺激素。如患儿仍有一定的抗体合成能力，可接种死疫苗。严重体液免疫或各种细胞免疫缺陷患者都应禁忌接种活疫苗或活菌苗，以防发生严重疫苗感染。除细胞免疫缺陷患者外，应常规每 2 年测定 1 次结核菌素试验，以监测结核感染。一般不进行腭扁桃体或淋巴结切除术，禁止脾切除术。

（二）防治感染

1. 抗生素　合并感染者选用抗生素，剂量与疗程应大于正常免疫功能小儿。如抗生素无效，应考虑真菌、病毒和寄生虫感染的可能，应用相应药物。有时应长期应用抗生素预防感染。

2. 免疫球蛋白　低 IgG 血症患儿可静脉滴注大剂量免疫球蛋白，每月 1 次，每次 200～600 mg/kg。特异性高效价免疫球蛋白如乙型肝炎免疫球蛋白、水痘-带状疱疹免疫球蛋白和 B 组链球菌免疫球蛋白等用于防治特定的病原体感染。

3. 免疫促进药物　转移因子、胸腺素、左旋咪唑、肿瘤坏死因子、白介素-2 等均可试用。慢性肉芽肿患者可用干扰素。胸腺素有升高 IgA 的作用，可用于选择性 IgA 缺乏症。高 IgE 综合征可应用干扰素 γ 治疗，每次 50 $\mu g/m^2$ 皮下注射，每周 3 次。细胞免疫功能低下可应用匹多莫德口服液（芙露饮），每次 0.4 g，每日 2 次，口服 1 个月以上。

（三）替代治疗

1. 酶替代治疗　ADA 缺陷患者可应用牛 ADA-多聚乙二烯糖结合物肌内注射治疗。

2. 免疫球蛋白　可用于常见变异型免疫缺陷病、IgG 亚类缺陷、无丙种球蛋白血症、严重联合免疫缺陷、高 IgM 综合征等。每次 200～600 mg/kg，每 3～4 周静脉滴注 1 次。选择性 IgA 缺乏症可口服含有分泌型 IgA 的人初乳。

3. 输血与血制品　慢性肉芽肿患者可输注白细胞治疗严重感染。对吞噬细胞缺陷伴严重感染者可输注白细胞悬液，用前也须用 X 线照射。ADA 缺陷患者可输红细胞悬液。选择性 IgA 缺乏症患儿应禁忌输血、血制品及使用免疫球蛋白，因血制品中的 IgA 可诱导患儿产生抗 IgA 抗体（属 IgG2 类），生前母子胎盘输血或生后喝牛奶也可产生抗 IgA 抗体，再次输注含 IgA 的血制品可发生过敏性休克。如因病情需要而用免疫球蛋白，可用去除 IgA 的免疫球蛋白。细胞免疫缺陷患儿不宜输新鲜血制品，以防发生移植物抗宿主反应（GVHR）。

（四）免疫重建

1. 骨髓移植

（1）同种异体同型合子骨髓移植：取自同胞兄弟，HLA-A 和 HLA-B 同源，

而且混合淋巴细胞培养(MLC)无反应的骨髓为供体。若患儿尚存在部分T细胞功能,MLC呈阳性反应时,于移植前后均应给予免疫抑制治疗。

(2) 同种异体半合子骨髓移植:在同胞中仅有1/4机会为同型合子,为此可采用同种异体半合子骨髓供体,常为家庭成员父母或兄弟。B细胞移植的成功率较T细胞移植低,且常发生慢性GVHR。

(3) 无关供体骨髓移植(MUD):随着一些国家和地区骨髓库的建立,无关供体骨髓移植变为可能。MUD移植可不必移除T细胞,但在移植后均应接受免疫抑制治疗。MUD移植成功率约为50%,5岁以内接受移植者,成功率可达85%。

2. 干细胞移植

(1) 脐血干细胞移植:脐血富含造血干细胞,可作为免疫重建的干细胞重要来源。无关供体配型脐血干细胞移植后GVRH较无关供体配型骨髓移植为轻,也是选用该方法的原因。无关供体配型移植无论是脐血或骨髓,均应进行移植前后免疫抑制治疗,但会使免疫功能重建延迟而增大继发感染的机会。同胞纯合子脐血干细胞移植则可不必进行免疫抑制治疗,因此成功率明显增高。

(2) 外周血干细胞移植:将$CD34^+$细胞分离,在体外无菌扩增或定向培养后,再静脉输注给患儿。

3. 胸腺组织移植

(1) 胎儿胸腺组织移植:将14周以内的胚胎胸腺植于腹膜下或皮下,用于治疗细胞免疫缺陷病,尤其是胸腺发育不全症。胎儿胸腺移植后,常在数日内出现胸腺重建的表现,并持续存在。胎儿胸腺组织来之不易,使胸腺移植的使用受到很大限制。

(2) 胸腺上皮细胞培养物移植:胸腺组织培养8～9日,淋巴细胞和吞噬细胞均死亡,仅留下胸腺上皮细胞,既能分泌胸腺素,又不发生移植物抗宿主反应,可用于改善T细胞功能。

4. 胎肝移植　胎肝中含有多能干细胞(第4周出现),12周出现具有免疫活性的淋巴细胞,选择合适的胎龄既能减少GVHR,又达到免疫重建的目的。一般用8～10周胎儿的肝脏,血型匹配即可。

5. 基因治疗

(1) 指征:许多原发性免疫缺陷病的突变基因已被克隆,将正常的目的基因片段整合到患儿干细胞基因组内(基因转化),被目的基因转化的细胞经过有丝分裂,使转化的基因片段能在患儿体内复制而持续存在,并发挥功能。理论上讲,凡骨髓移植成功的疾病均是基因治疗的指征。

(2) 程序:包括分离脐血、外周血或骨髓中的$CD34^+$细胞,体外在生长因子和辅助细胞的存在下,使其扩增又不进行分化(即保持$CD34^+$细胞的原始特征);在体外,$CD34^+$与带有目的基因的载体病毒共培养,使$CD34^+$细胞被目的基因转化,将目的基因转化的$CD34^+$细胞由静脉输入患者体内。

【疗效观察与随访】

1. 治疗中观察感染被控制的情况。替代治疗和免疫重建后，检测患者原有的免疫缺陷指标改善的程度。

2. 该类疾病治疗后的疗效和预后随各具体疾病不同差异极大，如 X-连锁无丙种球蛋白血症因为使用 IVIG 大多能健康成活，未用 IVIG 者很少能渡过婴儿期，约 2%死于淋巴网状组织恶性肿瘤。选择性 IgG 亚类缺陷的预后较好，随年龄增长感染机会减少，到青春期 IgG 亚类水平可正常。选择性 IgA 缺乏症常在 5 岁以内 IgA 水平达到正常，预后取决于伴发病。普通变异型免疫缺陷病大多数预后不良，男性平均死亡年龄为 29 岁，女性为 55 岁，45 岁以上女性易患恶性肿瘤。腺苷脱氨酶缺陷患儿未经治疗者预后极差，不可避免地死于严重感染。湿疹血小板减少伴免疫缺陷综合征一般在生后 3.5 年内死于感染，目前成活时间已延长在 11 岁以上。共济失调-毛细血管扩张症因临床表现的多样性很难确定其预后，可能在早期就死于恶性肿瘤或肺部感染，也可能长期存活。

【治疗经验与解析】

1. 对本病目前仍无特殊治疗，除隔离、减少与感染源接触外，抗生素的应用、替代治疗也很重要。对体液免疫缺陷者每月 1 次大剂量静脉输注免疫球蛋白，能够防止或逆转慢性感染疾病，使患儿长期得益。转移因子、左旋咪唑等有增强细胞免疫作用，但疗效难以定论。将来对本病治疗的出路在于骨髓或干细胞移植、基因治疗。

2. 卡氏肺孢子菌肺炎是细胞免疫缺陷患儿的重要并发症，如 $CD4^+$ 细胞占淋巴细胞 25%以下，均应口服复方新诺明预防卡氏肺孢子菌肺炎。

第二节　风湿热

风湿热(rheumatic fever)是上呼吸道 A 组 β 溶血性链球菌感染后引起的一种自身免疫性疾病。本病主要侵犯关节、心脏、皮肤，偶可累及神经系统、血管、浆膜及肺、肾等内脏，有反复发作倾向，心脏炎的反复发作可导致风湿性心脏病的发生和发展。在典型症状出现前 1～3 周，常有咽喉炎或腭扁桃体炎等上呼吸道链球菌感染表现，但临床上超过半数患者因前驱症状轻微或短暂而无此现病史。

【诊断标准】

（一）典型风湿热的诊断标准　引自 1992 年 Jones 诊断标准和 2004 年中华医学会风湿病学分会《风湿病诊治指南》。

1. 主要表现　① 心脏炎(有下列四项之一：新出现有意义的杂音如心尖部全收缩期杂音或舒张中期杂音、心脏增大、心包炎、心力衰竭)；② 游走性多发性关节炎；③ 舞蹈病；④ 皮下结节；⑤ 环形红斑。

2. 次要表现　① 发热；② 关节痛；③ 风湿热既往史；④ 心脏瓣膜病；⑤ 血沉

增快；⑥ C-反应蛋白(CRP)阳性；⑦ 白细胞增多；⑧ 心电图 P-R 间期延长。

3. 近期链球菌感染证据　① 咽喉拭子培养阳性或快速咽喉部抗原检测阳性；② 抗链球菌抗体滴度升高；③ 近期猩红热病史。

具有上述两项主要表现或一项主要表现加两项次要表现(有心脏炎作为主要表现者，心电图 P-R 间期延长不能作为次要表现；有关节炎作为主要表现者，关节痛不能作为次要表现)，再加上近期链球菌感染证据之一项，排除与风湿热类似的疾病后，可诊断为风湿热。

上述诊断标准适用于急性风湿热首次发作。但对以下 3 种情况，又找不到其他病因者，可不必严格遵循上述诊断标准，可不必具有近期链球菌感染证据：① 以舞蹈病为唯一临床表现者；② 隐匿发病或缓慢发生的心脏炎；③ 有风湿热史或现患风湿性心脏病，再感染 A 组链球菌时，有风湿热复发高度危险者。已确诊的风湿热或风湿性心脏病者，出现一个主要表现，或发热、关节痛，或血沉增快、CRP 阳性，加上近期链球菌感染证据，提示风湿热复发。

(二) 不典型风湿热的诊断

1. 心脏表现　① 持续性窦性心动过速不能用其他原因解释者；② 第一心音低钝，心尖区Ⅱ级收缩期杂音，或有明显的第三心音；③ 心电图出现 P-R 间期或 Q-T 间期延长，或 ST-T 段改变。

2. 关节表现　游走性关节痛，但无红、肿、热及活动障碍等表现。

3. 发热　发热超过 2 周。阿司匹林(每日 100 mg/kg)诊断性治疗 3～5 日后体温下降，用药期间体温不再回升。

4. 链球菌感染史　发病前 1～3 周有链球菌感染的证据或病史，抗链球菌溶血素 O(ASO)升高，或咽喉拭子培养阳性。

具备第 1 项中任何一项或第 2 项，再加上其他任何一项，并排除病毒性心肌炎、结核、结缔组织病等，可诊断为不典型风湿热，这些病例应按风湿热治疗。

(三) 风湿热活动性指标

1. 体温不能恢复正常，体重不增加，易疲劳。

2. 脉搏快，心率不正常，易变化。

3. 血沉增快，CRP 阳性，抗链球菌抗体滴度不下降或中性粒细胞计数增高。

【治疗方案】　部分引自 2004 年中华医学会风湿病学分会《风湿病诊治指南》。

(一) 一般治疗

1. 休息　无心脏受累患儿应卧床休息 2 周，至急性症状消失，血沉、体温正常后逐步开始活动，再过 2 周后达正常活动水平。有心脏炎无心脏扩大患儿卧床休息 4 周，待血沉和体温正常、心动过速控制、心电图改善后，再逐步开始下地活动，于 4 周内达正常活动水平。心脏炎伴心脏扩大患儿，应卧床休息 6 周，再经 6 周恢复至正常活动水平。心脏炎伴心力衰竭者，应绝对卧床休息至少 8 周直到心衰控

制，然后逐渐下地活动，在3个月内逐渐恢复正常活动。如下地活动后，又出现症状及血沉增快等，则应继续卧床休息。

2. 饮食　给予易消化、富有蛋白质、糖类、维生素C的饮食。宜少量多餐。有心力衰竭者适当限制盐及水分。用糖皮质激素期间应低盐饮食。

（二）消除链球菌感染灶　大剂量青霉素，每日480万～960万U静脉滴注，持续2～3周。对初发链球菌感染，可应用长效青霉素（苄星青霉素），体重27 kg以下可肌内注射苄星青霉素60万U，体重在27 kg以上用120万U一个量即可。对青霉素过敏或耐药者，可改用红霉素，每日30 mg/kg，每次用量<0.5 g，分2次间隔12小时静脉滴注10日。也可用阿奇霉素、林可霉素或头孢类抗生素。阿奇霉素5日疗程方案为，口服阿奇霉素第1日10 mg/kg，分2次服，第2～5日减半量顿服，继用红霉素口服至第10日。

（三）抗风湿治疗

1. 非甾体类抗炎药(NSAID)

(1) 高选择性COX-2抑制剂：对胃肠道、肾脏不良反应很少，对血小板功能无明显影响，临床应用比阿司匹林安全。酮洛芬每日4～6 mg/kg，分2次餐后口服。罗非昔布每日0.25～0.5 mg/kg，分2次餐后口服。塞来昔布每日5 mg/kg，分2次餐后口服。依托考昔每日2～4 mg/kg，分2次餐后口服。萘丁美酮10～15 mg/kg，每日1次餐后口服。

(2) 阿司匹林：为传统药物。开始剂量为每日80～100 mg/kg，分3～4次口服，每日用量不超过3 g。治疗后大约2周时临床症状消失，血沉、CRP、白细胞正常后，将剂量减至原量的3/4，再用2周，再减为原量的1/2，以后继续减量至停用。单纯关节炎者总疗程4～8周。阿司匹林剂量大，不良反应大，同时抑制环氧化酶COX-1、COX-2，从而引起胃肠黏膜损害、血小板功能降低。应选择阿司匹林肠溶片，密切观察阿司匹林的不良反应，如恶心、呕吐、消化道出血、酸中毒、肝功能损害等，合适的血药浓度为0.2～0.25 g/L。

2. 泼尼松　用于心脏炎患儿。用量每日1～2 mg/kg，每日最大量<60 mg，分3～4次口服，2周后病情缓解后开始逐渐减量，在停用前1～2周时加用阿司匹林每日30～50 mg/kg，待激素停用2～3周后才停用阿司匹林。对病情严重，如有心包炎、心脏炎并急性心力衰竭重者可用地塞米松每次5～10 mg，或氢化可的松每次5 mg/kg静脉滴注，至病情改善后，改口服泼尼松治疗。激素总疗程12周，如病情迁延.应根据临床表现及实验室检查结果，延长疗程至病情完全恢复为止。用药期间应注意不良反应，预防感染。

（四）对症治疗

1. 充血性心力衰竭　给予吸氧、低盐饮食、大剂量糖皮质激素、洋地黄制剂、呋塞米、卡托普利和螺内酯。甲基泼尼松龙每次10～30 mg/kg，或氢化可的松每次5～10 mg/kg，静脉滴注，每日1次，共用1～3日，多数在用药2～3日即可控制

心力衰竭。洋地黄制剂用量宜小，为 1/2～1/3 洋地黄饱和量，以免发生洋地黄中毒。

2. 舞蹈病　轻症可用苯巴比妥、地西泮等镇静剂，严重者可用氟哌啶醇加苯海索口服，均为每次 1 mg，每日 2 次。应尽量避免强光噪音刺激。阿司匹林和糖皮质激素对舞蹈病无效。

【疗效观察与随访】

1. 治疗中观察体温变化、精神反应、关节肿痛变化、胸闷、心悸等表现。注意心率、心音、心脏杂音变化。治疗有效者 2 周左右症状消失，1/2 患儿心脏杂音消失。

2. 对初发的风湿性关节炎患儿经正确治疗，血沉、CRP、体温正常，心动过速控制，心电图改变改善，关节炎症状可完全消失，不留关节畸形；轻型心脏受累者如能早期接受正确全程治疗，并能长期预防用药，一般亦能治愈；但心脏受累明显且治疗不正规者，往往遗留下风湿性心瓣膜病。

3. 对风湿热患儿须用长效青霉素预防控制链球菌感染，每月 1 次，120 万 U 深部肌内注射；青霉素过敏者可用红霉素，每日 30 mg/kg，分 3 次口服，每日最大量<1 g，每月口服 1 周。预防用药至少 5 年，有心脏炎者应延长至 10 年或青春期后，有严重心脏病者，宜终身预防。风湿热患儿当拔牙或行其他手术时，术前、术后应当用抗生素以预防感染性心内膜炎。如再次发生链球菌性咽喉炎、腭扁桃体炎、中耳炎、猩红热等，应用青霉素治疗，过敏者可用大环内酯类抗生素，疗程10～14 日。

【治疗经验与解析】

1. 阿司匹林每日 80～100 mg/kg 的剂量很大，极易出现不良反应，成人每日口服 300 mg 阿司匹林，即 3 片 0.1 g 的拜阿司匹林，即可产生皮下瘀斑、牙龈出血、消化道损害。6 岁儿童每日 2 g，即 20 片 0.1 g 的拜阿司匹林，不良反应可想而知。阿司匹林同时抑制环氧化酶 COX-1 和 COX-2，故不良反应大。特异性高选择性 COX-2 抑制剂不良反应小于阿司匹林。目前，在治疗各种关节炎方面，特异性高选择性 COX-2 抑制剂已经替代非选择性 COX 抑制剂。

2. 对仅有的关节炎患儿用阿司匹林治疗即可，不必再用泼尼松。阿司匹林对心脏炎无明显疗效，在心脏炎患者泼尼松减量加用阿司匹林，主要是防止停用泼尼松后的反跳现象及复发。部分心脏炎患者在停用泼尼松后，出现低热、关节酸痛、血沉增快等风湿活动表现，一般在 2～3 日内消失，不必处理。此外，阿司匹林对舞蹈病、皮下结节无明显疗效。

3. A 组 β 溶血性链球菌对青霉素、红霉素的耐药率低，仅为 4%～5%，故大部分 A 组 β 溶血性链球菌感染者用青霉素是有效的。美国报道一种高毒力的 A 组 β 溶血性链球菌引起上呼吸道感染，对青霉素耐药。近年来国内也报道一些产 β 内酰胺酶的溶血性链球菌菌株，对此可用阿莫西林与克拉维酸的复合制剂或大环内酯类抗生素如阿奇霉素。长效青霉素可预防溶血性链球菌感染，但不能防止细菌

性心内膜炎发生。

第三节 幼年特发性关节炎

幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)是一组原因不明、以慢性关节滑膜炎为主要特征,或伴有各组织、器官不同程度损害的慢性、全身性疾病。2001 年国际风湿病学会联盟儿科常委专家会议,将 16 岁以下、不明原因、持续 6 周以上的关节肿胀、疼痛统一命名为 JIA。本病在 2～3 岁和 8～10 岁两个年龄组为发病高峰,女童多见。年龄越小,全身症状越重,年长儿以关节受累为主。

【诊断标准】 引自 2010 年全国儿童风湿病协作组《儿童风湿病诊断及治疗专家共识(一)》和 2001 年国际风湿病学会联盟儿科常委会《幼年特发性关节炎分类标准》。

1. 全身型 JIA 每日弛张高热,持续≥2 周,伴有≥1 个关节的关节炎(可首发,也可在发病数月或数年后才出现),同时伴随以下≥1 项:① 间断出现的、非固定的红斑样皮疹(特点为热出疹出,热退疹退);② 全身淋巴结肿大;③ 肝和(或)脾大;④ 浆膜炎(如心包炎、胸膜炎、腹膜炎)。

应排除下列情况:① 银屑病患者或一级亲属有银屑病史;② ≥6 岁的 HLA-B27 阳性的男性关节炎患者;③ 患强直性脊柱炎、与附着点炎症相关的关节炎、伴炎症性肠病的骶髂关节炎、瑞特综合征或急性前葡萄膜炎,或一级亲属有上述疾病之一;④ ≥2 次类风湿因子阳性,2 次间隔≥3 个月。

2. 少关节型 JIA 发病最初 6 个月 1～4 个关节受累。有两个亚型:① 持续性少关节型 JIA:整个疾病过程中关节受累数≤4 个。② 扩展性少关节型 JIA:病程 6 个月后关节受累数达>4 个。

应排除下列情况:① 银屑病患者或一级亲属有银屑病史;② ≥6 岁的 HLA-B27 阳性的男性关节炎患者;③ 患强直性脊柱炎、与附着点炎症相关的关节炎、伴炎症性肠病的骶髂关节炎、瑞特综合征或急性前葡萄膜炎,或一级亲属有上述疾病之一;④ ≥2 次类风湿因子阳性,2 次间隔≥3 个月;⑤ 有全身型 JIA 表现。

3. 多关节型 JIA(类风湿因子阴性) 发病最初 6 个月受累关节≥5 个,类风湿因子阴性。

应排除下列情况:① 银屑病患者或一级亲属有银屑病史;② ≥6 岁的 HLA-B27 阳性的男性关节炎患者;③ 患强直性脊柱炎、与附着点炎症相关的关节炎、伴炎症性肠病的骶髂关节炎、瑞特综合征或急性前葡萄膜炎,或一级亲属有上述疾病之一;④ ≥2 次类风湿因子阳性,2 次间隔≥3 个月;⑤ 有全身型 JIA 表现。

4. 多关节型 JIA(类风湿因子阳性) 发病最初 6 个月受累关节≥5 个,伴类风湿因子阳性。

应排除下列情况:① 银屑病患者或一级亲属有银屑病史;② ≥6 岁的 HLA-B27 阳性的男性关节炎患者;③ 患强直性脊柱炎、与附着点炎症相关的关节炎、伴

炎症性肠病的骶髂关节炎、瑞特综合征或急性前葡萄膜炎，或一级亲属有上述疾病之一；④ 有全身型 JIA 表现。

5. 银屑病关节炎　≥1 个关节的关节炎合并银屑病，或关节炎合并以下≥2 项：① 指(趾)炎，≥1 个指(趾)肿胀，常呈非对称性分布；② 指甲凹陷(≥1 个指甲，≥2 处凹陷)或指甲脱离；③ 一级亲属患银屑病。

应排除下列情况：① ≥6 岁的 HLA - B27 阳性的男性关节炎患者；② 患强直性脊柱炎、与附着点炎症相关的关节炎、伴炎症性肠病的骶髂关节炎、瑞特综合征或急性前葡萄膜炎，或一级亲属有上述疾病之一；③ ≥2 次类风湿因子阳性，2 次间隔≥3 个月；④ 有全身型 JIA 表现。

6. 与附着点炎症相关的关节炎　关节炎合并附着点炎症(指肌腱、韧带、关节囊或骨筋膜附着处压痛)；或单有关节炎或单有附着点炎症，并伴有下列情况中≥2 项：① 骶髂关节压痛或炎症性腰骶部疼痛(指腰骶部疼痛伴有晨僵，活动后减轻)，或既往有上述疾病；② HLA - B27 阳性；③ ≥6 岁发病的男性患者；④ 急性(症状性)葡萄膜炎；⑤ 一级亲属有强直性脊柱炎、与附着点炎症相关的关节炎、伴炎症性肠病的骶髂关节炎、瑞特综合征或急性前葡萄膜炎病史。

应排除下列情况：① 银屑病患者或一级亲属有银屑病史，银屑病患者；② ≥2 次类风湿因子阳性，2 次间隔≥3 个月；③ 有全身型 JIA 表现。

7. 未定类的 JIA　不符合上述任何一类或符合上述两类以上类别的关节炎。

【治疗方案】　引自 2012 年中华医学会儿科学分会免疫学组《幼年特发性关节炎(多/少关节型)诊疗建议》、2010 年全国儿童风湿病协作组《儿童风湿病诊断及治疗专家共识(一)》和 2008 年美国风湿病学会《类风湿关节炎治疗指南》。

（一）一般治疗　急性期卧床休息，增加营养，采取有利于关节功能的姿势。有关节变形、肌肉萎缩、运动受限等病变时应配合理疗、按摩和医疗体育，必要时做矫形手术。对关节炎患者可用白芍总苷(帕夫林)等中药作为辅助药物进行治疗。

（二）非甾体类抗炎药(NSAIDs)

1. 应用原则　有缓解疼痛和僵硬、退热、消肿的作用，但只能缓解症状，不能缓解病情的进展和关节的破坏。药物选择因人而异，每个个体对 NSAIDs 的疗效反应并不一致，疗程通常是 4 周，如果用药 4 周无效时，换用另一种 NSAID 可能会有效，但要避免 2 种 NSAID 同时应用，以免增加其不良反应。

2. 药物选择　常用药物剂量见表 4 - 1，均为餐后口服。传统的 NSAIDs 药物如阿司匹林、吲哚美辛(消炎痛)、布洛芬等，同时抑制环氧化酶 COX - 1、COX - 2，从而引起胃肠黏膜损害、血小板功能降低、肝功能损害和肾脏血流量减少，不良反应明显，在治疗成人类风湿关节炎的 NSAIDs 药物中，已基本淘汰。和成人相比，儿童应用 NSAIDs 时的胃肠道不良反应相对较轻，除了阿司匹林已淘汰停用外，其他传统 NSAIDs 仍在使用。吲哚美辛有较强的抗炎作用，可以选用于全身型

JIA,但由于其胃肠道不良反应较大而限制了其应用,选择栓剂可以减少胃肠道不良反应。布洛芬为最常用的NSAID,胃肠道不良反应较轻,较易耐受。萘普生、吡罗昔康(炎痛喜康)、美洛昔康(莫比可)、甲氯芬酸、醋氯芬酸、双氯芬酸(扶他林、奥尔芬)、甲苯酰吡咯乙酸(托美汀、痛灭定)抑制COX-2为主,但对COX-1也有少许抑制作用,故仍有一定不良反应。目前在治疗成人类风湿关节炎的NSAIDs药物中,已普遍应用特异性高选择性COX-2抑制剂,如酮洛芬(锐迈)、尼美舒利(尼蒙舒、瑞芝清)、罗非昔布(万络)、塞来昔布(西乐葆)、依托度酸(罗丁)、依托考昔(安康信)、萘丁美酮(萘普酮、瑞力芬)、氯美昔布等,对胃肠道、肾脏不良反应很少,对血小板功能无明显影响,已替代传统的NSAIDs作为JIA早期联合治疗的首选药物。如果患儿胃肠道对传统NSAIDs难以耐受时,可以选用高选择性COX-2抑制剂如塞来昔布等。由于儿童本身心血管的高危因素较成人少,所以除特殊情况外,NSAIDs对于儿童的心血管不良反应并不需要特别关注。值得注意的是,个别儿童可能对NSAIDs过敏,严重者表现为渗出性多形红斑,可有多脏器功能损害,眼结膜严重受累并有致盲可能,所以用时需询问过敏史。阿司匹林尚有诱发全身型JIA并发巨噬细胞活化综合征(MAS)的可能,值得注意。

表4-1 儿童常用NSAIDs药物

药名	开始年龄	每日剂量(mg/kg)	每日给药次数	每日最大剂量(mg)
双氯芬酸	6个月	1～3	3	200
萘普生	2岁	10～15	2	1 000
布洛芬	6个月	30～40	3～4	2 400
美洛昔康	2岁	0.125～0.25	1	15
吲哚美辛	新生儿	1.5～3	3	200
托美丁	2岁	20～30	3	600
塞来昔布	2岁	6～12	2	400
罗非昔布	2岁	0.25～0.5	2	20
依托考昔	2岁	2～4	2	200
萘丁美酮	2岁	10～15	1	500

(三)病情缓解药(DMARDs) 2008年美国风湿病学会《类风湿关节炎治疗指南》已经将生物制剂称为生物制剂DMARDs,传统DMARDs则称为非生物制剂DMARDs。

1. 非生物制剂DMARDs 以往的病情缓解药青霉胺、金制剂、羟氯喹(单用),经对照研究未发现其有显著功效。目前使用较多的这类药物有甲氨蝶呤和柳氮磺胺吡啶。及早使用本组药物能防止或延缓关节出现骨质侵蚀病变,需应用2～3个月才能见效。该类药物一般为单一应用,如果病情较重者,可以选择联合

用药。联合用药各个药物不良反应可能叠加，需予以注意。有些改善病情抗风湿药有诱发全身型 JIA 并发 MAS 的可能(如柳氮磺胺吡啶、甲氨蝶呤)，值得注意。

(1) 甲氨蝶呤(MTX)：是目前治疗 JIA 得到最广泛应用的 DMARD，是治疗多关节型患者的基础，尤其是扩展性少关节型 JIA。剂量为每次 7.5～10 mg/m^2，每周 1 次餐前 1 小时口服。大剂量时常用皮下或肌注途径给药，因为此时口服吸收效果不好。剂量增加到每周 15 mg/m^2 口服或胃肠外给药，可对每周 10 mg/m^2 治疗无效者产生效应。起效时间为 3～12 周，治疗后 4～6 个月可达最佳效果，用药 1 年以上可降低复发率。不良反应为胃肠道反应、一过性转氨酶升高、胃炎、口腔溃疡、贫血和粒细胞减少。在用甲氨蝶呤时应合用叶酸，每日 5 mg 口服。用叶酸可降低恶心、口腔溃疡和转氨酶升高的发生率，而不降低甲氨蝶呤的治疗效果。

(2) 柳氮磺胺吡啶(SASP)：开始每日 10 mg/kg，每周每日增加 10 mg/kg，2 周内加至每日 30～50 mg/kg，每日最大量＜2 g，分 3 次口服，约 4 周见效，可持续用 3 个月或更长时间。对少关节型、多关节型和虹膜睫状体炎有效。对少关节型的 9 岁以上的男童、13～17 岁青春期少年患儿疗效最好，可能与这些年龄组患儿中有较高的与附着点炎症相关的关节炎的发生有关。不良反应有轻度胃肠道反应、白细胞减少、头痛、皮疹等。

(3) 羟氯喹：剂量为每日 5～6 mg/kg，一次顿服。每日最大量＜200 mg。单药治疗用于没有预后不良特征、病情活动度低且病程≤24 个月的患者。应定期检测血常规，注意白细胞减少。美国风湿病学会 2002 版《类风湿关节炎治疗指南》中，推荐的病情缓解药是羟氯喹、柳氮磺胺吡啶、甲氨蝶呤三联方案。

(4) 来氟米特(LEF)：为人工合成的异恶唑免疫抑制剂，归类为非生物制剂 DMARDs，该药与柳氮磺胺吡啶、甲氨蝶呤同样有效，三种药物对延缓或阻止关节出现骨质侵蚀的作用相似。体重＜20 kg 者，每日 10 mg，隔日服用；体重 20～40 kg，每日服用 10 mg；体质量＞40 kg，每日服用 10～20 mg。也可每日 0.3～0.5 mg/kg口服。口服 3 日后减半量维持 3～6 个月。常见的不良反应是腹泻、肝功能损害、脱发、皮疹、白细胞下降和瘙痒等。治疗 6、12 个月，来氟米特＋甲氨蝶呤的疗效优于羟氯喹＋柳氮磺胺吡啶＋甲氨蝶呤。

2. 生物制剂 DMARDs　生物制剂不仅可以改变 JIA 患者的临床症状，起效快、抑制骨破坏的作用明显，而且可以改变疾病的进程，用于对非生物制剂 DMARDs 反应不佳或有预后不良因素(见后述)者。不良反应有继发结核、真菌等感染、骨髓抑制、脱髓鞘病、风疹样反应、胰岛素依赖性糖尿病、淋巴瘤。偶有药物诱导的狼疮样综合征。可有注射部位反应或输液反应。用药前应进行结核筛查，除外活动性感染和肿瘤。

(1) 依那西普(Etanercept)：商品名恩利、益赛普，为重组人Ⅱ型 TNF 受体-抗体融合蛋白，阻断 TNF－α 与受体的结合。剂量为每次 0.4 mg/kg，每次最大剂量＜50 mg，每周 2 次皮下注射，治疗 1 年。可有效地控制骨丢失，一般在 3～4 周内出现疗效。治疗 3 个月的疗效优于甲氨蝶呤＋羟氯喹。不良反应有注射局部红

斑、痛痒，以及胃肠道反应、头痛、呼吸道等感染、贫血、骨髓抑制、心力衰竭、高血压或低血压等。禁用于感染、结核病患者。

(2) 英夫利昔单抗(Infliximab)：为人鼠嵌合型抗 TNF 单克隆抗体。每次 3～6 mg/kg，开始每 2 周静脉滴注 1 次，然后根据病情和疗效，改为每 4 周 1 次、每 6 周 1 次、每 8 周 1 次。可逐步加大剂量，每次最大量 10 mg/kg。或在第 0、2、6 周各静脉滴注 1 次，然后根据病情和疗效，改为每 8 周 1 次。疗程 6～12 个月。英夫利昔单抗加 MTX 治疗 12 个月，疗效优于甲氨蝶呤＋羟氯喹。

(3) 利妥昔单抗(Rituximab)：商品名美罗华，是人鼠嵌合型抗 B 淋巴细胞上的 CD20 的单克隆抗体。利妥昔单抗可应用于 TNF 阻滞剂治疗无效的重症患者。初始剂量为 150～188 mg/m^2，加入 5%葡萄糖液 500 ml，维持 4 小时静脉滴注。2 周后进行第 2 次，用量 300～375 mg/m^2，加入 5%葡萄糖液 500 ml，维持 6～8 小时静脉滴注。也可每周 1 次，连续使用 4 次。每次应用前 30 分钟给予地塞米松 5 mg、异丙嗪 12.5～25 mg 肌内注射以防过敏反应。

(4) 阿达木单抗(Adalimumab)：重组人 TNF 单克隆抗体。剂量为每次 20～25 mg/kg，每 2 周 1 次皮下注射，2008 年美国 FDA 批准用于 4 岁以上多关节型 JIA 患者。不良反应为注射局部反应和感染。

(5) 其他：白介素-1 受体拮抗剂阿那白滞素(Anakinra)、Canakinumab、T 细胞抑制剂阿巴西普(Abatacept)、白介素-6 受体拮抗剂托西珠单抗(Tocilizumab)等，均已用于重症、难治性患者的治疗，有效率 40%～80%。静脉用免疫球蛋白对全身型和多关节炎型的关节病变无效，可能对全身型的全身表现，以及在疾病的第 1 年应用可能有益。

(四) 免疫抑制剂

1. 环孢素 A(CSA)　初始剂量每日 3～5 mg/kg，每 12 小时口服 1 次，于服药后 1～2 周查 CSA 血药浓度，维持谷浓度 100～200 ng/ml，如＜100 ng/ml 时，可或增加 CSA 剂量每日 1 mg/kg；如＞200 ng/ml 时则减少 CSA 剂量每日 0.5～1 mg/kg。疗程 3～6 个月。CSA 与 MTX 合用有相加作用，并可以使每个制剂的用量减少，从而减少不良反应的发生率而提高耐受能力。不良反应包括齿龈增生、多毛症、肾功能不全和高血压。

2. 环磷酰胺(CTX)　大剂量冲击疗法，剂量每次 500～750 mg/m^2，置于生理盐水 100 ml 中缓慢静滴，维持 1～2 小时，每月 1 次，连续应用 8～10 次；或连续应用 6 次，而后每隔 3 个月再使用一次，连续应用 2～4 次。以上两种疗法达到累积量停药，在用药期间要严格掌握总累积量＜200 mg/kg，以防止远期对性腺的损伤，同时需水化治疗，用药日要充分水化，应注意多饮水，适当补液，用 1/4～1/5 张力液 30～50 ml/kg，每日液体量 2 000 ml/m^2，以保持足够尿量。主要的不良反应有胃肠道反应、脱发、骨髓抑制、肝损害、出血性膀胱炎、性腺抑制等。

3. 他克莫司(TAC)　初始剂量每日 0.1～0.15 mg/kg，需要根据血药浓度监

测的结果调整剂量，开始 1 个月内每 1～2 周监测他克莫司的血药浓度，而后 2～4 周监测 TAC 的血药浓度，有效血浓度维持在 5～10 ng/ml，疗程 3～6 个月以上。可有恶心、呕吐、一过性高血糖、腹痛、头痛、失眠等不良反应。

4. 咪唑立宾　商品名布累迪宁、强盛。用于 NSAID、DMARD 或激素治疗无效者。每日 2～3 mg/kg，分 3 次口服。疗程 3～6 个月以上。不良反应有腹痛、食欲不振、白细胞减少、皮疹等。

5. 硫唑嘌呤(AZA)　每日 1.3～3 mg/kg，分 2 次口服。主要用于病情较重的 JIA 患者。疗程 3～6 个月以上。不良反应有恶心、呕吐、脱发，皮疹、肝损害、骨髓抑制，可能对生殖系统有一定的损伤，偶有致畸。服药期间应定期检查血常规和肝功能。

（五）糖皮质激素

1. 泼尼松　用于全身型 JIA 或伴虹膜睫状体炎者，不能缓解病情进展，不能改变病程和转归。主要用药指征是全身型的高热、浆膜炎或巨噬细胞活化综合征，或作为在其他药物起效前的过渡药物。如全身型的发热或关节炎不能被 NSAIDs 控制时，加用泼尼松每日 0.5～1 mg/kg，每日 1 次或分次服用，一旦症状控制后减量、停用。合并心包炎时口服泼尼松每日 2 mg/kg，症状控制后渐减量停用，通常用 2～4 周，最长不超过 3 个月。对严重的多关节型如果 NSAIDs 与 DMARDs 均未能控制，可加用小剂量泼尼松，每日 0.1～0.2 mg/kg 隔日顿服。

2. 局部用药　少关节型患者关节内注射糖皮质激素是有效的方法，主要用于肿胀明显的膝、踝关节，注射后关节内滑液量减少，未发现对软骨的有害作用，早期重复关节内注射糖皮质激素者，腿长不一致的发生率比不用此法者显著降低，其他类型的 JIA 关节内注射糖皮质激素效果不明显。可用复方倍他米松(德宝松)，每次每个关节 0.5～1.0 ml，加等量 2%利多卡因，每个关节每月 1 次，1 年内同一关节注射次数不超过 3 次。1 日内注射的关节数量只限于 2 个以内。也可应用曲安奈德。

3. 甲泼尼龙冲击　用于全身型 JIA 患儿表现为重要脏器受累(如浆膜炎)、严重多关节肿痛、活动严重受限甚至关节强直、血沉明显增快、病程超过 3 个月者。剂量为每次 10～30 mg/kg，每次最大剂量<1 000 mg，加入 5%～10%葡萄糖溶液中每日 1 次静脉滴注，连用 3 日为 1 个疗程，或隔日 1 次连用 3 次为 1 个疗程，然后改口服泼尼松。

（六）其他治疗

1. 自体干细胞移植　对严重者可试用自体干细胞移植，用于所有治疗方法失败、严重不良反应、有潜在死亡危险的患儿，有报道 53%的患儿完全缓解，不需要用药，21%无效，15%死亡，死亡原因为感染相关的巨噬细胞活化综合征和治疗无反应。

2. 理疗　对关节病变可进行中药热浴、理疗。

3. 手术　对滑膜肥厚、关节活动受限者可进行滑膜切除术。对严重髋关节受累者在青春后期可进行髋关节置换术。

4. 眼科治疗　对所有的JIA患儿均应行裂隙灯检查来筛查葡萄膜炎。轻者可用扩瞳剂及激素类眼药水滴眼；对严重影响视力患儿，除局部应用激素外，需每日口服泼尼松，继以隔口顿服。虹膜睫状体炎一般对泼尼松很敏感，无需大剂量服用，一些患者每日用2～4 mg即能见效。

（七）JIA分型治疗

1. 受累关节≤4个　① 膝、踝关节可于关节腔内注射糖皮质激素。活动度（根据血沉、C反应蛋白、关节症状体征、活动性关节炎占原病变关节数的比例、医师和家长对患儿的整体评价而评分）低、无预后不良因素，初始用NSAIDs；活动度高、有预后不良因素用MTX，肌腱附着点炎者应用柳氮磺胺吡啶（SASP）。② 上述治疗3～6个月仍有中高度活动且有预后不良因素者，或对MTX耐药，或肌腱附着点炎者应用SASP无效，应用TNF拮抗剂。

2. 受累关节≥5个　① 初始单用NSAIDs治疗1～2个月，仍有高度活动，加用DMARDs，首选MTX或来氟米特（LEF）。② 足量MTX或LEF治疗3个月仍有高度活动或6个月仍有低度活动，加用TNF拮抗剂。仍疗效不佳可换阿巴昔普。③ TNF拮抗剂治疗4个月仍有高度活动，换另一种TNF拮抗剂或应用T细胞抑制剂阿巴昔普，每个月10 mg/kg静脉滴注。④ 另一种TNF拮抗剂或阿巴昔普治疗后仍有高度活动，或预后不良因素明显，应用利妥昔单抗。

3. 活动性骶髂关节炎　① 初始应用NSAIDs加MTX或SASP治疗3个月。② 如上述治疗无效，应用TNF拮抗剂。

4. 有活动性全身症状但无活动性关节炎　① 不推荐用MTX。② 活动度低且无预后不良因素可单用NSAIDs。③ 发热及其他症状，在应用NSAIDs治疗2周后加用糖皮质激素。④ 发热并有预后不良因素，应用白介素-1受体拮抗剂阿那白滞素。⑤ 糖皮质激素无效者也应用阿那白滞素。

5. 无活动性全身症状但有活动性关节炎　① 活动度低且无预后不良因素可单用NSAIDs。② 单用NSAIDs治疗1个月无效，加用MTX。③ 足量MTX治疗3个月，仍有中高度活动，加用TNF拮抗剂或阿那白滞素。④ 使用MTX加TNF拮抗剂或阿巴昔普治疗后仍有中高度活动，换阿那白滞素。⑤ 使用TNF拮抗剂4个月仍有高度活动，或中度活动伴预后不良因素，加用阿那白滞素。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中注意体温、关节肿痛、肝脾大、贫血、虹膜睫状体炎等变化。治疗后注意复查血沉、CRP、类风湿因子、肝功能、血清蛋白电泳。在复查与随访过程中除注意药物的作用与不良反应外，应密切注意病情有无转化及其他并发症存在。监测疾病活动的实验室指标，如有白细胞、血小板、血沉、C反应蛋白、血红蛋白与白蛋白下降，铁蛋白升高提示疾病有活动。如果血沉与血小板突然下

降，铁蛋白异常升高和甘油三酯升高，这些是巨噬细胞活化综合征的先兆，患者可出现高热、肝脾淋巴结肿大、全血细胞减少、肝功能急剧恶化、DIC，可危及生命，需用大剂量甲泼尼龙静脉冲击几日，然后口服大剂量糖皮质激素，如几日内临床与实验室检查无改善，需加用环孢素A。

2. 随访　治疗有效者用药后体温逐渐降低至正常，关节疼痛缓解，肿胀减轻甚至消失后可考虑出院，继续服药，整个疗程至少1年。全身型JIA可反复发作，大部分在急性热退后关节症状迅速消退，少部分可转化为多关节炎的临床经过，最后遗留个别关节畸形和功能障碍。全身型有重要脏器受累者未经及时和适当的治疗，可有生命危险。少关节型和多关节型JIA临床经过可互相转化，关节炎持续活动1～2年有发生侵蚀性关节炎的危险。7%～48%遗留有明显的关节功能障碍，少关节炎型可发生虹膜睫状体炎，导致失明。

3. 预后不良因素　① 具有髋关节炎或颈关节炎；② 其他关节炎伴长期炎症指标升高（血沉、C反应蛋白）；③ 影像学有骨、关节侵蚀或关节间隙狭窄；④ 类风湿因子阳性，抗环瓜氨酸肽抗体阳性；⑤ 持续≥6个月的全身症状（发热、炎症指标、有糖皮质激素全身用药指征）。

【治疗经验与解析】

1. 一旦本病诊断成立，则开始用病情缓解药治疗，强调早期强化，尽快使病情缓解，每1～3日1次的密切随访。目标是临床缓解或低度活动，只要目标未达到，则应频繁调整治疗方案并密切监测。对于活动性幼年特发性关节炎，MTX应作为初始治疗方案中的一种药物，如患者有该药的禁忌证或应用后不良反应大，可用柳氮磺胺吡啶或来氟米特等。

2. 在未使用过病情缓解药的关节炎患者，可用单一病情缓解药而非联合治疗。如果用一线的病情缓解药治疗目标未达到，且存在预后不良因素，如类风湿因子或抗环瓜氨酸肽（CCP）抗体阳性、早期骨糜烂、病情快速进展和病情高度活动等，则加用生物制剂。对MTX或其他病情缓解药反应不好，应换用生物制剂，目前主张用肿瘤坏死因子阻滞剂联合MTX。如一种TNF阻滞剂无效，则换用另一种TNF阻滞剂、阿巴西普、利妥昔单抗或托西珠单抗。生物制剂对少关节型疗效欠佳，对多关节型疗效好。

3. 上述治疗中所有药物均有一定的不良反应，本病用药时间又长，因此一定根据病情选用药物，而且在使用中要摸索出能起到治疗作用又不会产生不良反应的最小剂量。如果临床缓解在6个月以上、联合了病情缓解药，激素应逐渐减量，并逐渐减生物制剂。对持续长期缓解的患者，可逐渐谨慎地降低病情缓解药的剂量。

4. 全身型的本病患儿易并发巨噬细胞活化综合征（MAS），尤其在患儿同时感染EB病毒、疱疹病毒类病毒感染时。传统的NSAID药物如阿司匹林、布洛芬、吲哚美辛（消炎痛）等，以及病情缓解药如金制剂、柳氮磺胺吡啶、MTX、青霉胺等，以及生物制剂，均可诱发MAS。因此，在全身型患儿合并EB病毒、疱疹病毒感染

时，应用这些药物应该格外小心。大剂量应用阿司匹林，一方面可引起出血和消化道损伤，另一方面可诱发 MAS，应予避免；而应用糖皮质激素则不会诱发 MAS，相对安全。MAS 诊治参见“巨噬细胞活化综合征”一节。

第四节　系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）是由于外界环境因素作用于有遗传易感性的个体，激发机体免疫功能紊乱及免疫调节障碍，从而累及全身多个系统和脏器的自身免疫性疾病。血清中出现以抗核抗体为代表的多种自身抗体和多系统受累是 SLE 的两个主要临床特征。青年女性发病率高，在儿科多见于 7 岁以上女童，男女比例 1∶4。病变可累及皮肤、肌肉、关节、各内脏器官和神经系统。年龄越小累及肾脏的可能性越大。

【诊断标准】

（一）诊断标准　引自 2009 年 10 月美国风湿病医师协会 SLE 国际临床协作组《系统性红斑狼疮分类标准》。

1. 临床指标　① 急性或亚急性皮肤狼疮；② 慢性皮肤狼疮；③ 口腔/鼻溃疡；④ 非瘢痕性脱发；⑤ 炎症性滑膜炎：指内科医生观察到的两个或两个以上关节肿胀或伴晨僵的关节触痛；⑥ 浆膜炎；⑦ 肾脏：尿蛋白/肌酐增加或 24 小时尿蛋白≥500 mg/24小时，或有红细胞管型；⑧ 神经系统：惊厥，精神病，多发性单神经炎，脊髓炎，外周或颅神经病变，脑炎，急性精神混乱状态；⑨ 溶血性贫血；⑩ 白细胞减少症（至少 1 次白细胞计数$<4.0\times10^9/L$）或淋巴细胞减少症（至少 1 次淋巴细胞计数$<1.0\times10^9/L$）；⑪ 血小板减少症（至少 1 次血小板计数$<100\times10^9/L$）。

2. 免疫学指标　① 抗核抗体（ANA）阳性；② 抗 ds-DNA 阳性（如用 ELISA 法，需两次阳性）；③ 抗 Sm 抗体阳性；④ 抗磷脂抗体阳性：狼疮抗凝物阳性，梅毒血清学试验假阳性，抗心磷脂抗体至少 2 倍高于正常值或中高滴度，抗 β_2 糖蛋白 I（β_2-GPI）阳性；⑤ 低补体：低 C_3，低 C_4，低 CH50；⑥ 无溶血性贫血者，直接 Coombs 试验阳性。

患者如果满足以下两条中至少一条，则诊断为系统性红斑狼疮：① 有活检证实的狼疮肾炎，伴有抗核抗体阳性或抗 ds-DNA 阳性；② 满足上述临床指标和免疫学指标中的四项，其中包括至少一项临床指标和一项免疫学指标。

（二）病情活动度判断　引自 2011 年中华医学会儿科学分会免疫学组《儿童系统性红斑狼疮诊疗建议》。

1. 病情活动性指数（SLEDAI）评分　癫痫发作 8 分，精神症状 8 分，器质性脑病 8 分，视觉障碍 8 分，颅神经病变 8 分，狼疮性头痛 8 分，脑血管意外 8 分，脉管炎 8 分，关节炎（≥2 个）4 分，肌炎 4 分，管型尿 4 分，血尿（>5 个红细胞/HP）4 分，蛋白尿（>0.5 g/24 小时）4 分，脓尿（>5 个白细胞/HP）4 分，新出现皮疹 2

分，脱发 2 分，黏膜溃疡 2 分，胸膜炎 2 分，心包炎 2 分，低补体 2 分，抗 dsDNA 抗体滴度升高 2 分，发热（>38℃）1 分，血小板减少 1 分，白细胞减少（$<3\times10^9/L$）1 分。

2. 病情活动判断　SLEDAI 评分 0～4 分为基本无活动，5～9 分为轻度活动，10～14 分为中度活动，≥15 分为重度活动。

（三）狼疮危象　是指急性的危及生命的重症 SLE。包括急进性狼疮肾炎、严重的中枢神经系统损害、严重的溶血性贫血、血小板减少性紫癜、粒细胞缺乏症、严重心脏损害、严重狼疮性肺炎、严重狼疮性肝炎、严重的血管炎等。

（四）狼疮性肾炎诊断标准　引自 2010 年中华医学会儿科学分会肾脏病学组《狼疮性肾炎诊断治疗指南》。

1. 尿蛋白检查满足以下任一项　① 1 周内 3 次尿蛋白定性检查阳性；② 24 小时尿蛋白定量>150 mg；③ 1 周内 3 次尿微量白蛋白高于正常值。

2. 离心尿红细胞>5 个/高倍视野。

3. 肾功能异常[包括肾小球和(或)肾小管功能]。

4. 肾活检病理检查异常。

SLE 患者有上述任一项肾脏受累表现者即可诊断为狼疮性肾炎。

（五）狼疮性肾炎临床分型诊断

1. 孤立性血尿和(或)蛋白尿型　符合上述尿蛋白和(或)血尿标准，无其他异常。

2. 急性肾炎型　有上述尿蛋白和血尿标准，并有不同程度的水肿与高血压，肾功能一般正常。

3. 肾病综合征型：符合肾病综合征的诊断标准（参见“肾病综合征”一节）。

4. 急进性肾炎型　起病急，有急性肾炎型表现，并有持续性少尿或无尿、进行性肾功能减退。

5. 慢性肾炎型　起病缓慢，持续性血尿和蛋白尿，部分患者有水肿、高血压及不同程度的肾功能减退，病程>1 年。

6. 肾小管间质损害型　可表现为肾小管性酸中毒、肾性糖尿、肾性尿崩症、慢性间质性肾炎。

7. 亚临床型　无肾损害临床表现，但存在轻重不一的肾病理损害。

（六）狼疮性肾炎病理分型诊断

1. Ⅰ型　轻微系膜性狼疮性肾炎。光镜下肾小球正常，但荧光和(或)电镜显示免疫复合物存在。

2. Ⅱ型　系膜增生性狼疮性肾炎。光镜下可见单纯系膜细胞不同程度的增生，或伴有系膜基质增宽及系膜区免疫复合物沉积；荧光和电镜下可有少量上皮下或内皮下免疫复合物沉积。

3. Ⅲ型　局灶性狼疮性肾炎。分活动性或非活动性病变，呈局灶性（受累肾

小球<50%)节段性，或球性的肾小球毛细血管内增生、膜增生和中重度系膜增生，或伴有新月体形成，典型的局灶性内皮下免疫复合物沉积，伴或不伴系膜病变。① A 为活动性病变，ⅢA 为局灶增生性狼疮性肾炎。② A/C 为活动性和慢性病变，ⅢA/C 局灶增生和硬化性狼疮性肾炎。③ C 为慢性非活动性病变伴有肾小球硬化，ⅢC 为局灶硬化性狼疮性肾炎。应注明活动性和硬化性病变的肾小球的比例。

4. Ⅳ型 弥漫性狼疮性肾炎。活动性或非活动性病变，呈弥漫性(受累肾小球≥50%)节段性或球性的肾小球毛细血管内增生、膜增生和中重度系膜增生，或呈新月体性肾小球肾炎，典型的弥漫性内皮下免疫复合物沉积，伴或不伴系膜病变。

Ⅳ型又分两种亚型：① Ⅳ-S 狼疮性肾炎：即 50%～90%的肾小球的节段性病变；② Ⅳ-G 狼疮性肾炎：即 50%～90%的肾小球的球性病变。如果出现弥漫性白金耳样病变时，即使轻度，或无细胞增生的狼疮性肾炎，也归入Ⅳ型弥漫性狼疮性肾炎。① A 为活动性病变，Ⅳ-S(A)为弥漫性节段性增生性狼疮性肾炎，Ⅳ-G(A)为弥漫性球性增生性狼疮性肾炎。② A/C 为活动性和慢性病变，Ⅳ-S(A/C)为弥漫性节段性增生和硬化的狼疮性肾炎，Ⅳ-G(A/C)为弥漫性球性增生和硬化性狼疮性肾炎。③ C 为慢性非活动性病变伴有肾小球硬化，Ⅳ-S(C)为弥漫性节段性硬化性狼疮性肾炎，Ⅳ-G(C)为弥漫性球性硬化性狼疮性肾炎。应注明活动性和硬化性病变的肾小球比例。

5. Ⅴ型 膜性狼疮性肾炎。肾小球基底膜弥漫增厚，可见弥漫性或节段性上皮下免疫复合物沉积，伴或不伴系膜病变。Ⅴ型膜性狼疮性肾炎可合并Ⅲ型或Ⅳ型病变，这时应做出复合性诊断，如Ⅴ+Ⅲ、Ⅴ+Ⅳ等。也可进展为Ⅵ型硬化型狼疮性肾炎。

6. Ⅵ型 严重硬化型狼疮性肾炎：≥90%的肾小球呈现球性硬化，不再有活动性病变。

7. 肾小管间质损害型 以肾小管损伤为主要表现，而与 SLE 相关的肾小球病变轻微。血管损伤表现包括狼疮性血管病变、血栓性微血管病、血管炎和微动脉纤维化。

（七）新生儿红斑狼疮诊断标准 引自 2002 年美国风湿协会的《新生儿红斑狼疮诊断标准》。

1. 典型症状 ① 典型的类似亚急性皮肤型红斑狼疮：环形红斑样、丘疹鳞屑样皮损，对光敏感，多见于面部，或经皮肤活检病理证实的狼疮样皮疹。② 先天性心脏传导阻滞。

2. 抗体 母或子的抗 Ro/SSA 或抗 Ro/SSB 抗体阳性。

【治疗方案】 主要引自 2011 年中华医学会儿科学分会免疫学组《儿童系统性红斑狼疮诊疗建议》、2010 年全国儿童风湿病协作组《儿童风湿病诊断及治疗专

家共识(二)》和2010年中华医学会风湿学分会《系统性红斑狼疮诊断及治疗指南》。

（一）一般治疗

1. 患者宣教　正确认识疾病，消除恐惧心理，理解规律用药和长期随访的意义。避免日光照射和紫外线暴露，用高紫外防护指数的防晒剂，防晒系数至少15，即使阴天也要用。有些发射B型紫外线的荧光灯也会诱发狼疮，也不应接触。

2. 对症治疗和去除影响预后的因素　急性期应卧床休息，加强营养，给予高维生素饮食。缓解期逐步恢复日常活动和学习。积极防治感染。避免受寒、过度疲劳及精神刺激，避免外科手术，慎用或忌用可诱发或加重SLE的药物，如磺胺、肼苯达嗪、保泰松、对氨基水杨酸、普鲁卡因胺等。局部皮肤损害可涂抹糖皮质激素软膏，但脸部病变应尽量避免使用强效激素类外用药，一旦使用，不应超过1周。控制高血压，参见“高血压”一节。

（二）分度治疗

1. 轻度活动SLE的治疗　针对皮肤、黏膜和关节症状，可选用非甾体类抗炎药、羟氯喹以及甲氨蝶呤治疗，必要时给予小剂量糖皮质激素，泼尼松每日0.5～1 mg/kg口服。由于儿童SLE器官受累较成人多且重，单纯累及皮肤和关节者少见，因此大部分患者需加用糖皮质激素。

(1) 非甾体类抗炎药：有发热、皮疹、关节病、肌痛，未累及内脏者可用非甾体类抗炎药等对症治疗，非甾体类抗炎药参见“幼年特发性关节炎”一节，有消化性溃疡者不用，有肝肾功能损害者慎用。

(2) 羟氯喹：可控制皮疹、关节症状和减轻光敏感。剂量为每日4～6 mg/kg，每周服5日，应用1～2个月疗效达到高峰。主要不良反应是眼底病变，可引起视网膜变性造成失明。用药后每4～6个月进行全面眼科检查。用药超过6个月者，可停药1个月。有心脏病史者，特别是心动过缓或有传导阻滞者禁用抗疟药。

2. 中度活动SLE的治疗　可口服足量糖皮质激素，泼尼松每日1.5～2 mg/kg口服，根据病情应用3～8周，然后根据病情控制情况，在活动性指标正常后缓慢减量维持。如维持治疗需要长期应用泼尼松每日0.3 mg/kg口服，则有必要联合应用免疫抑制剂，常用药物为甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、来氟米特等。甲氨蝶呤剂量为每次5～10 mg/m^2，每周1次。硫唑嘌呤每日1～2.5 mg/kg，疗程3～6个月，对控制关节症状、皮疹等有效。硫唑嘌呤与甲氨蝶呤可分别与泼尼松合用。来氟米特每日1 mg/kg，口服3日后减半量维持6～12个月。

3. 重度活动SLE的治疗　分两阶段治疗。

(1) 诱导缓解期：① 泼尼松：对于狼疮性肾炎、急性溶血性贫血或中枢神经系统症状，开始剂量宜大，每日1.5～2 mg/kg，每日最大量<60 mg，分3～4次口服，用药至临床症状缓解，实验室检查(血沉、白细胞、血小板、网织红细胞、补体及尿蛋白)基本正常，一般足量泼尼松用2～4个月，最少不能小于4周，以后逐渐减量，

初期每次减 5～10 mg，以后每次减 2.5～5 mg，待病情稳定后进入巩固治疗期，以每日 5～10 mg 长期维持数年。用糖皮质激素的同时需加服维生素 D 和钙剂。② 甲泼尼龙冲击疗法：对于严重的狼疮性肾炎、中枢神经系统症状，可应用甲泼尼龙冲击疗法，每次 15～30 mg/kg，每次最大量＜1 g，每日静脉滴注 1 次，连用 3 日为 1 个疗程，每周 1 个疗程，可连用 2～3 个疗程。然后改泼尼松口服。甲泼尼龙冲击疗法应用前应注意有无结核、真菌等感染。③ 免疫抑制剂：在激素治疗同时可加用 1 种免疫抑制剂治疗。硫唑嘌呤每日 1～2.5 mg/kg 口服，疗程 3～6 个月。甲氨蝶呤剂量为每次 5～10 mg/m^2，每周 1 次。硫唑嘌呤与甲氨蝶呤可分别与泼尼松合用。也可应用吗替麦考酚酯(MMF)、环孢素 A、他克莫司。严重者或狼疮危象者可用环磷酰胺(CTX)冲击疗法，美国国立卫生研究院方案为 0.75～1 g/m^2 静脉滴注，每月 1 次，6 个月后改为每 3 个月 1 次，疗程 2 年。欧洲方案为 0.5 g/m^2 静脉滴注，每 2 周 1 次，3 个月后改为每 1～3 个月 1 次，疗程 1～2 年。国内方案为每日 8～12 mg/kg 静脉滴注，每 2 周连用 2 日为 1 个疗程，6 个疗程后逐渐延长给药间隔，疗程 1～3 年。冲击疗法当日应进行水化治疗，增加补液＞20 ml/kg，如有严重感染或白细胞＜4×10^9/L 时慎用。④ 免疫球蛋白：用于重型 SLE、常规治疗无效、并发严重感染或顽固性血小板减少者。每日 400 mg/kg 静脉滴注，连用 3～5 日，每月 1 次。

(2) 巩固治疗期：防止病情复发，泼尼松每次 5～10 mg，每日或隔日顿服，维持 1～2 年后可试停药，重症可用 CTX 冲击每 3 个月 1 次，如上述，巩固维持数年。也可选用免疫抑制剂如 MMF、环孢素 A、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、来氟米特和羟氯喹等。

4. 狼疮危象治疗　出现严重多系统损害危及生命，此时治疗为保护受累器官、防止后遗症。可用甲泼尼龙冲击疗法，每次 15～30 mg/kg，最大量＜1 g，每日 1 次或隔日 1 次静脉滴注，3 次为 1 个疗程；如病情不见好转，可隔 3～5 日再重复 1 疗程，可用 3 个疗程。此疗法对狼疮危象效果确切，亦常用于有严重中枢神经系统或肾脏损害者。也可进行 CTX 冲击疗法、血浆置换。

5. 神经系统 SLE 治疗　可应用甲泼尼龙联合 CTX 双冲击疗法。甲泼尼龙冲击治疗连用 3 日，第 4 日用 CTX 冲击 1 次，每 2～4 周双冲击 1 次，共 6 次。对症治疗包括应用抗惊厥药物、甘露醇、抗精神病药物。疗效不满意者可应用地塞米松 10 mg＋甲氨蝶呤 10 mg 鞘内注射，每周 1 次，共 2～3 次。

(三) 根据肾脏病理分型治疗　引自 2010 年中华医学会儿科学分会肾脏病学组《狼疮性肾炎诊断治疗指南》。

1. 治疗原则　根据肾脏病理分型治疗。急性炎症性病变，使用糖皮质激素、尤其甲泼尼龙冲击治疗往往能明显改善症状。对于增生性病变则需要用抗代谢的药物(CTX、MMF、硫唑嘌呤、来氟米特)和神经钙蛋白抑制剂(环孢素 A、他克莫司)。对于基膜病变神经钙蛋白抑制剂和利妥昔单抗(Rituximab)可能有效。对于

血管炎性病变选用 MMF、他克莫司。

2. Ⅰ、Ⅱ型　一般治疗。当每日尿蛋白>1 g 时，给予泼尼松治疗，并按 SLE 的病情活动性指数调整剂量和疗程。

3. Ⅲ型　对轻微局灶增生性肾小球肾炎，可予泼尼松治疗，并按 SLE 的病情活动性指数调整剂量和疗程；肾损症状重、明显增生性病变者，参照Ⅳ型治疗。

4. Ⅳ型　糖皮质激素与下述 1 种免疫抑制剂联合治疗，按 SLE 的病情活动性指数调整剂量和疗程。治疗分为诱导缓解和维持治疗 2 个阶段：① 诱导缓解阶段：共 6 个月，首选口服糖皮质激素+CTX 冲击治疗。肾脏增生病变显著时，可给予 CTX 冲击+甲泼尼龙冲击治疗。在不能耐受 CTX 治疗、病情反复或 CTX 治疗 12 周无效情况下，可换用 MMF。② 维持治疗阶段：至少 2～3 年。经 6 个月的诱导治疗呈完全反应者，停 CTX，泼尼松逐渐减量至每日 5～10 mg 口服，维持至少 2 年。在最后 1 次使用 CTX 后 2 周，加用硫唑嘌呤或 MMF。维持期首选硫唑嘌呤，每日 1～2 mg/kg 口服，不良反应有骨髓抑制、胃肠道反应和肝功能损害等。MMF 用于不能耐受硫唑嘌呤的患者，或治疗中肾损害反复者。也可应用来氟米特维持治疗。初治 6 个月非完全反应者，继续用环磷酰胺每 3 个月冲击 1 次，至狼疮性肾炎缓解后达 1 年。

(1) 糖皮质激素：泼尼松每日 1.5～2 mg/kg，口服 6～8 周后，根据治疗反应缓慢减量服用，至相当于每日 0.5 mg/kg 时持续应用至少 2 年。肾脏增生病变显著时应用甲泼尼龙冲击疗法，每日 15～30 mg/kg，连用 3 日为 1 个疗程，根据病情可间隔 3～5 日重复 1～2 个疗程。

(2) CTX 冲击疗法：有 3 种：① 每次 500～750 mg/m^2，每月 1 次静脉滴注，共 6 次，非完全反应者以后每 3 个月 1 次，至完全缓解后 1 年，总治疗时间不超过 3 年。② 每日 8～12 mg/kg，每周连用 2 日静脉滴注，总量达到 150 mg/kg 时逐渐减少为每 3 个月连用 2 日，至完全缓解，再每 6 个月连用 2 日，巩固 1 年。③ 每次 500 mg/m^2，每 2 周 1 次静脉滴注，共 6 次，然后停药，在最后 1 次 CTX 后 2 周加用硫唑嘌呤维持治疗。

(3) 环孢素 A：每日 4～6 mg/kg，分 3 次口服，维持血浓度 100～200 ng/ml，如 3 个月有效可减量至每日 2.5～4 mg/kg 口服，总疗程 1 年。如 3 个月无效则停药。不良反应主要有肾损害，须定期检测肾功能。如血肌酐升高 30%则每日减少 0.5～1 mg/kg。其他不良反应有高血压、高尿酸血症、高钾和低镁血症、钠潴留、多毛、牙龈增生等。

(4) 吗替麦考酚酯(MMF)：用于各型狼疮性肾炎，特别是Ⅳ型。剂量为每日 20～30 mg/kg，分 2 次口服，维持谷浓度在 2.5～4.0 mg/L，诱导期 6 个月，以后每 3～6 个月减少剂量，至每日 10 mg/kg 维持治疗，总疗程 1～3 年。连续使用 MMF 4 个月无效者可列为 MMF 耐药。不良反应有诱发感染、胃肠道反应、骨髓抑制、皮疹等，但肝功能损害少，故在合并肝功能异常时仍可首选此药。

(5) 他克莫司(TAC，FK506)：用于对常规疗法无效的患者。初始剂量每日

0.1～0.15 mg/kg，需要根据血药浓度监测的结果调整剂量，开始1个月内每1～2周监测他克莫司的血药浓度，以后每2～4周监测血药浓度，有效血浓度维持在5～10 ng/ml。诱导期3～6个月，连续使用TAC 3个月蛋白尿仍较治疗前减少＜50%，即认为TAC耐药，应停用他克莫司改用其他治疗；有效者则诱导6个月后逐渐减量维持，每3个月减25%，至每日0.06 mg/kg维持，总疗程1～2年。可有恶心、呕吐、一过性高血糖等不良反应。小剂量疗法即每日1次口服，每次0.04～0.075 mg/kg治疗儿童狼疮性肾炎也有效。

(6) 西罗莫司(雷帕霉素)：高效低毒的新型免疫抑制剂，无肾毒性。初始剂量为每日1 mg/m²，7～10日后用量为每日0.5 mg/m²，血药浓度稳定在30 μg/L，2个月后调整西罗莫司用量直至血药浓度稳定在15 μg/L，前12周每1～2周监测1次血药浓度，之后每个月监测1次，其血药浓度与药物毒性成正比，不良反应包括头痛、恶心、呕吐、关节痛、鼻出血、骨髓抑制、血脂升高、肝功能损害，但其不良反应是可逆的，停用后消失。

(7) 来氟米特：多用于维持治疗。每日0.3～0.5 mg/kg，分2～3次口服。口服3日后减半量维持6～12个月。常见的不良反应是腹泻、肝功能损害、脱发、皮疹、白细胞下降和瘙痒等。

(8) 咪唑立宾：商品名布累迪宁、强盛。用于持续性蛋白尿、肾病综合征型或肾功能低下且激素治疗无效者。每日2～3 mg/kg，分3次口服，疗程4～6个月。不良反应有腹痛、食欲不振、白细胞减少、皮疹等。

(9) 雷公藤多甙：多用于维持治疗。每日2 mg/kg，分3次口服，4周减量为每日1.5 mg/kg，再4周后减量为每日1 mg/kg维持，疗程4～6个月。

(10) 硫唑嘌呤：多用于维持治疗。每日2 mg/kg，疗程6～12个月。不良反应有骨髓抑制、胃肠道反应和肝功能损害。以上药物按SLE的临床活动程度调整剂量和疗程。

(11) 利妥昔单抗(Rituximab)：商品名美罗华，是人鼠嵌合型抗B淋巴细胞上的CD20的单克隆抗体。初始剂量为150～188 mg/m²，加入5%葡萄糖液500 ml，维持4小时静脉滴注。2周后进行第2次，用量300～375 mg/m²，加入5%葡萄糖液500 ml，维持6～8小时静脉滴注。也可每周1次，连续使用4次。每次应用前30分钟给予地塞米松5 mg、异丙嗪12.5～25 mg肌内注射以防过敏反应。

5. Ⅴ型　泼尼松每日1～1.5 mg/kg，6～8周后逐渐减量或改为隔日服用，减至相当于每日0.25～0.5 mg/kg时持续应用至少1～2年。临床表现为蛋白尿者，加用环孢素A或环磷酰胺较单用糖皮质激素者疗效好，也有糖皮质激素＋雷公藤多甙，或苯丁酸氮芥治疗有效的报道。合并增生性病变者，按病理Ⅳ型治疗。对Ⅴ＋Ⅳ型，可采用泼尼松＋MMF＋TAC的多靶点联合治疗。

6. Ⅵ型　有明显肾功能不全者，予以透析疗法或肾移植；如同时伴有活动性病变，应予以泼尼松和免疫抑制剂治疗。

（四）根据肾脏病变临床分型治疗

1. 孤立性血尿和(或)蛋白尿　参照病理Ⅱ型或Ⅲ型轻度给予治疗。

2. 急性肾炎型、肾病综合征型　参照病理Ⅲ型、Ⅳ型或Ⅴ型给予治疗。

3. 急进性肾炎型　先进行甲泼尼龙冲击疗法，再参照病理Ⅳ型给予治疗。也可进行血浆置换疗法。

4. 慢性肾炎型　参照病理Ⅵ型给予治疗。

5. 肾小管间质损害型、亚临床型　参照病理Ⅰ型或Ⅱ型给予治疗。

（五）其他治疗

1. 抗心磷脂综合征的治疗　如发现有抗磷脂抗体，且血小板计数大于 70×10^9/L，可以用小剂量的阿司匹林口服，每日 3 mg/kg，以降低血栓的风险。如发现有高水平的抗心磷脂抗体，或已经形成动脉或静脉血栓，可先用肝素，30～60 U/kg，每 12 小时皮下注射 1 次，用 3～5 日，然后用华法林，每日 0.1 mg/kg，分 3 次口服，数日后减为维持量。对合并肺动脉高压者可口服双嘧达莫(潘生丁)，每日 3～5 mg/kg，分 3 次口服，6 个月为 1 个疗程。

2. 免疫球蛋白　用于重型并发严重感染或顽固性血小板减少者。每日 400 mg/kg静脉滴注，连用 3～5 日，每月 1 次，根据病情可应用数个疗程。

3. 血浆置换　适用于免疫球蛋白高的狼疮危象，每周 2～3 次，连续 2～3 周，能缓解急性期症状，不能持久，必须与环磷酰胺冲击疗法配合使用。血浆置换、静脉注射免疫球蛋白有助于改善机体内环境，但对狼疮性肾炎无改善作用。

4. 免疫吸附治疗　将患者血浆处理，通过抗原抗体的特异性结合，去除自身抗体与免疫复合物。由于处理的血浆量比血浆置换多 3 倍，治疗效果显著，并避免了血液制品传染疾病的问题。适应证：① 急性进展的活动性病例；② 伴有狼疮危象，或有心脑肾重要脏器受累者；③ 药物治疗无效的难治性或复发病例；④ 有多种自身抗体者；⑤ 因药物不良反应而停药，但病情仍活动者。

5. 肾替代治疗　小部分狼疮肾炎最终进入肾衰竭期，可做透析治疗，参见“急性肾衰竭与急性肾损伤”一节。效果不佳时可考虑肾脏移植。

6. 干细胞移植　自体外周血或脐血干细胞移植，可达到 5 年以上的缓解。适应证：① 常规药物治疗；② 病情进行性发展，预后不良；③ 累及重要脏器危及生命；④ 不能耐受药物不良反应者。

7. 肾脏慢性化病变预防　高血压的存在必然加速肾硬化的过程。注意加强降压，应首选钙离子拮抗剂。血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体阻滞剂(ARB)的应用对肾脏的损害有改善作用，能降压、保护肾功能，还有助于减轻蛋白尿，药物和剂量参见“肾病综合征”一节。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察体温变化、皮疹、乏力、关节肿痛、肝脾大等改变，注意有无出现新皮疹及口腔或鼻部溃疡症状减轻或消失，定期检查血、尿常规，注意

有无白细胞、血小板、红细胞低下及尿中出现蛋白、红细胞。如出现胸痛应注意有无 SLE 所致胸膜炎、心包炎等，如出现神经精神症状要注意有无中枢神经系统受累。有无肝脏损害致肝功能能异常，心脏受累致心律失常，心功能改变等。应定期检查病情活动性指数。

2. 随访　在治疗的诱导缓解阶段，应每月 1 次到专科门诊复查。在维持治疗阶段，每 2～3 个月复查 1 次，稳定期患者每 6～12 个月随访 1 次。复查血常规、尿常规、肝功能、肾功能、红细胞沉降率、C 反应蛋白、狼疮相关抗体、补体等。治疗中随访观察药物不良反应。SLE 患儿在治疗中最常见的药物不良反应有感染、高血压和骨质疏松。最常见的死亡原因是 SLE 活动、血栓和感染，因此遇上述情况时应立即住院治疗。

3. 预后　儿童 SLE 预后比成人 SLE 差，正规治疗后 5 年存活率约为 80%。以下因素影响预后：① 肾脏病理类型：Ⅰ型预后最好，5 年存活率 80%～90%；Ⅴ型预后较好，5 年存活率 80%～85%；Ⅱ型、Ⅲ型肾脏病变大多不发展，少部分可转变为其他类型，预后次之，5 年存活率 70%～80%；Ⅵ型预后最差，5 年存活率为 40%～70%。② 诊断与治疗：早期诊断、早期治疗、坚持治疗者可控制病变活动及进展，预后较好。③ 继发感染：SLE 死亡原因中第一位是尿毒症，第二位是感染。在长期应用激素及免疫抑制剂中易继发感染，因此，积极防治感染是减少患者死亡的重要环节。

【治疗经验与解析】

1. 目前治疗 SLE 的手段及药物大多基于纠正免疫系统功能紊乱，就目前的医疗水平，糖皮质激素治疗 SLE 的作用至今还无其他药可以替代，因此糖皮质激素还是首选药。SLE 的治疗是一个长期、连续的过程，因此应根据各个患儿情况及病情实施个体化治疗，努力做到以最小不良反应，达到最好的治疗效果。从临床治疗中观察到在治疗轻型 SLE 患儿时，小剂量激素与 MTX 联合使用，不仅有良好的疗效，而且不良反应小。近年来，高效低毒的新型免疫抑制剂如吗替麦考酚酯、他克莫司、西罗莫司、脱氧司加林（精瓜菌素）、咪唑拉宾、来氟米特（爱若华）等已用于临床，这些药物骨髓抑制作用小，不良反应小，有望逐渐替代传统的免疫抑制剂。

2. 重型 SLE，尤其是有肾血管病变的患儿，单用免疫抑制剂疗效欠佳，加用肝素或抗血小板药物可获得疗效。低分子肝素应用中出血危险小，不需要监测凝血时间，用量为每次 85 U/kg，皮下注射，每日 1～2 次，疗程 2 周，继以华法林（苄丙酮香豆素）口服 4～6 个月，每日 0.1 mg/kg，分 3 次口服。如果患者已有血小板减少，不宜使用此类药物。



3. 小儿 SLE 发病急、病情重、进展快、受累器官多，预后较成人患者差。经治疗病情缓解后，一定要定期复查，密切注意各重要脏器有无受损。SLE 常累及肾脏，年龄越小累及肾脏的可能性越大。临床上应密切观察，根据情况实行个体化治疗。环磷酰胺冲击疗法是减少肾脏纤维化、防止肾衰竭的有效方法，如近 2 周

有严重感染或白细胞<4×10^9/L者不宜使用，2周内使用过其他免疫抑制剂者慎用。当每分钟肌酐清除率<20 ml/1.73 m^2时，可先用甲泼尼龙冲击获得缓解，再进行环磷酰胺冲击疗法，治疗后尿蛋白转阴可应用硫唑嘌呤口服维持。

第五节 幼年皮肌炎与幼年多发性肌炎

幼年皮肌炎（juvenile dermatomyositis，JDM）和幼年多发性肌炎（juvenile polymyositis，JPM）是一种以免疫介导的以横纹肌、皮肤、胃肠道等部位急性和慢性非化脓性炎症为特征的儿童多系统受累疾病，其中幼年皮肌炎伴有皮肤损害，发病较急，具有特征性的皮疹，肢体近端、对称性肌无力。2～8岁多见，平均起病年龄为7岁，2岁以前发病者较少。女性多见，男女比为1∶2。与成人的皮肌炎比较，常有肌肉萎缩、钙质沉着，较少伴发肿瘤。

【诊断标准】

（一）诊断标准　引自2010年全国儿童风湿病协作组《儿童风湿病诊断及治疗专家共识（三）》并综合Bohan和Peter、Madint、Rider和Targoff、Pres诊断标准。

1. 特异性皮损　① 上眼睑皮肤呈紫红色伴眼眶周围水肿；② 掌指关节和近端指关节背侧有红色鳞屑样皮疹（Gottron征）；③ 甲根皱襞毛细血管扩张性瘀斑；④ 肘膝关节伸面、上胸V字区鳞屑性红斑皮疹和面部皮肤异色病样改变。

2. 对称性近端肌无力　肢带肌（肩胛带肌、骨盆带肌和四肢近端肌肉）和颈前曲肌呈对称性近端肌无力，伴肌痛和压痛，可伴吞咽困难及呼吸肌无力。

3. 骨骼肌酶升高　肌酸激酶、醛缩酶、门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶和乳酸脱氢酶。

4. 肌原性萎缩相肌电图　见于40%患者。① 时限短、小型的多相运动电位；② 纤颤电位、正弦波；③ 插入性激惹和异常的高频放电。

5. 特异性的肌活检异常　肌间血管炎和慢性炎症，间质和血管周围有单核细胞浸润，伴肌纤维变性、坏死、被吞噬和再生，肌束周围萎缩。

6. 肌炎特异性抗体阳性　抗Jo-1抗体，抗PM-1抗体，抗Mi-1抗体，抗Mi-2抗体，抗PL-7抗体，抗PL-13抗体，抗肌球蛋白、肌凝蛋白、肌红蛋白抗体，抗信号识别颗粒（signal recognition particle，SRP）抗体。

7. 核磁共振或者高频超声检测　有活动性肌炎或者筋膜炎的证据。

具备上述第1项加上第2～7项中的3项，可确诊为皮肌炎；具备上述第1项加上第2～7项中的2项，可初步诊断为皮肌炎。具备上述第2～7项中的3项，不具备第1项，可确诊为多发性肌炎；具备上述第2～7条中的2项，不具备第1项，可初步诊断为多发性肌炎。

（二）幼年皮肌炎分型诊断

1. Banker型　急性经过，发热，白细胞增多，肌无力，食欲不振，咽下困难，肠

道溃疡，血管病变，无钙质沉着，激素治疗无效。预后差。

2. Brusting型　慢性经过，不发热，肌无力，无咽下困难、内脏损害，有钙质沉着，激素治疗有效而缓解。预后好。

【治疗方案】　主要引自2010年全国儿童风湿病协作组《儿童风湿病诊断及治疗专家共识(三)》。

（一）一般治疗

1. 急性期必须卧床休息，适当进行肢体被动运动防止肌肉萎缩，每日2次，不鼓励主动运动。急性期症状消退后尽早进行按摩或被动运动。逐步过渡到主动运动。其他可酌情采用推拿、水疗和透热电疗等以防止肌肉萎缩和挛缩，对功能消失患者进行康复治疗训练。

2. 避免受寒、感染，给予高蛋白、高热量饮食。

3. 吞咽困难者睡觉时宜抬高头位，避免干硬食物，必要时给予鼻饲。呼吸肌受累者给予人工呼吸机辅助呼吸。

4. 皮肌炎者避免日晒，外出时戴帽子、手套等，外用具有高紫外防护指数的防晒剂，防晒系数至少30，即使冬天和阴天也要用。

（二）药物治疗

1. 肾上腺皮质激素　为治疗首选药。① 泼尼松：每日1.5～2 mg/kg，持续使用直至肌力明显恢复，骨骼肌酶、尿肌酸趋于正常并持续4～8周后，缓慢减量，2～4周减量1次，一般1年左右减至维持量每日5～10 mg后，继续用药2年以上。在减量过程中如病情反复应及时加用免疫抑制剂。② 甲泼尼松龙冲击疗法：对病情发展迅速或有呼吸肌无力、呼吸困难、吞咽困难者可用甲泼尼松龙静脉冲击治疗，每日20～30 mg/kg，最大剂量每日1 g，连续3日，以后每周或每2周冲击1次，共冲击5次，在不用静脉甲泼尼松龙期间，可用小剂量口服泼尼松，每日0.5 mg/kg，每日早上与早餐同服。地塞米松和曲安西龙(去炎松)可引起激素性肌炎(类固醇肌病)，应避免使用。

2. 免疫抑制剂　用于糖皮质激素治疗2～4周以上无效、严重的病例，或初期有效，以后耐药，或不能耐受激素不良反应的患儿。

(1) 甲氨蝶呤(MTX)：每次10～15 mg/m^2，或0.5～1 mg/kg，每周1次顿服，危重患者可每周1次皮下或肌内注射。待病情稳定后逐渐减量，维持1年以上。

(2) 硫唑嘌呤(AZA)：每日2～3 mg/kg，分2次口服。该药起效较慢，一般在使用后2～4个月起效，病情控制后逐渐减量。不良反应有肝功能损害和血细胞减少。用药后开始每1～2周查血常规1次，以后每1～3个月查血常规和肝功能1次。维持1年以上。

(3) 环磷酰胺(CTX)：每次0.5～0.75 g/m^2，加生理盐水100～200 ml，每月1次静脉冲击治疗，应用6次以上。不良反应主要有骨髓抑制、血细胞减少、出血性膀胱炎、性腺毒性等，用药期间需监测血常规、肝肾功能。

(4) 环孢素 A(CSA):每日 3～6 mg/kg,分 2 次口服,血谷浓度水平维持在 100 ng/ml,维持 1 年以上。对持续皮肤损害有益。不良反应有肾损害,须定期检测肾功能。如血肌酐升高 30%则每日减少 0.5～1 mg/kg。其他不良反应有高血压、高尿酸血症、高钾和低镁血症、钠潴留、多毛、牙龈增生等。

(5) 吗替麦考酚酯(MMF):每日 15～25 mg/kg,分 2～3 次餐后服。维持 1 年以上。

(6) 他克莫司(TAC):用于对常规疗法无效的患者。初始剂量每日 0.1～0.15 mg/kg,需要根据血药浓度监测的结果调整剂量,治疗 6 个月后逐渐减量维持,每 3 个月减 25%,至每日 0.06 mg/kg 维持,总疗程 12～24 个月。可有恶心、呕吐、一过性高血糖、头痛、腹痛等不良反应。

(7) 羟氯喹:可用于治疗皮肤病变。剂量为每日 5～6 mg/kg,一次顿服。每日最大量<200 mg。维持 1 年以上。应每 3～6 个月定期检测视野、眼底、血常规,注意白细胞减少。

(8) 依那西普(Etanercept):为重组人 TNF 受体-抗体融合蛋白。用于经过免疫抑制剂治疗无效的重症者。剂量为每次 0.4 mg/kg,每次最大剂量<50 mg,每周 2 次皮下注射,治疗 1 年。不良反应有注射局部红斑、痛痒,以及胃肠道反应、头痛、呼吸道等感染、贫血、骨髓抑制、心力衰竭、高血压或低血压等。禁用于感染、结核病患者。

(9) 英夫利昔单抗(Infliximab):为人鼠嵌合型抗 TNF 单克隆抗体。用于经过免疫抑制剂治疗无效的重症者。每次 3 mg/kg,开始每 2 周静脉滴注 1 次,然后根据病情和疗效,改为每 4 周 1 次、每 6 周 1 次、每 8 周 1 次。可逐步加大剂量,每次最大量 10 mg/kg。或在第 0、2、6 周各静脉滴注 1 次,然后根据病情和疗效改为每 8 周 1 次。疗程 6～12 个月。

(10) 利妥昔单抗(Rituximab):商品名美罗华,是人鼠嵌合型抗 B 淋巴细胞上的 CD20 的单克隆抗体。应用于经过免疫抑制剂治疗无效的重症患者。初始剂量为 150～188 mg/m^2,加入 5%葡萄糖液 500 ml,维持 4 小时静脉滴注。2 周后进行第 2 次,用量 300～375 mg/m^2,加入 5%葡萄糖液 500 ml,维持 6～8 小时静脉滴注。也可每周 1 次,连续使用 4 次。每次应用前 30 分钟给予地塞米松 5 mg、异丙嗪 12.5～25 mg 肌内注射以防过敏反应。

3. 静脉应用人免疫球蛋白(IVIG)　作为经过标准治疗方案无效者的辅助治疗方法,每日 0.4 g/kg 静脉滴注,连续应用 3～5 日,每月 1 次,至少应用 6 个月,需注意 IgA 缺乏者可能出现高敏反应。

4. 对症和辅助治疗　如发生骨质疏松可用钙剂和维生素 D 治疗。局限性皮损可外用激素软膏或 0.1%他克莫司软膏。对于钙质沉着无满意的治疗方法,很多患者数月或数年后自行消失。蛋白同化药物如苯丙酸诺龙,25 mg 肌内注射,每周 2 次,可促进蛋白合成,减少尿肌酸排泄。其他辅助用药有维生素 E、维生素 C、三磷腺苷、加兰他敏等。

（三）其他治疗

1. 血浆置换　暂时清除自身抗体和免疫复合物，对重症患者可稳定病情、挽救生命。在 1 周左右时间置换 3 次，每次置换量 50 ml/kg。要防止置换后反跳，给予环磷酰胺巩固治疗。

2. 干细胞移植　正在研究之中。

【疗效观察与随访】

1. 治疗期间观察肌力、皮肤病变，检测血清肌酸激酶、门冬氨酸氨基转移酶、醛缩酶和乳酸脱氢酶。对治疗的反应应根据发热、全身不适、肌肉的压痛或疼痛、重复肌肉活检病理改变、血清肌酶的水平、血沉、C 反应蛋白、Ⅷ因子相关抗原，有时还需核磁共振和超声等来判断。

2. Brusting 型患儿预后好，钙质沉着见于 20%～40%的患者，早期治疗者多数病程 2～4 年，50%～90%患儿可完全缓解。Banker 型有广泛皮肤血管炎，肌肉活检有严重动脉内膜炎和梗死，预后差，25%有肌肉轻度萎缩或挛缩，5%需依赖轮椅，死亡率为 5%～10%，少数患儿死于肠道血管炎和感染。

【治疗经验与解析】

1. 甲氨蝶呤过早停药可引起复发，有单用该药 5 年以上未见不良反应的报道，甲氨蝶呤的不良反应有肝功能损害、骨髓抑制、口腔炎和甲氨蝶呤相关性肺炎等，用药期间应定期检查血常规和肝功能，长期使用甲氨蝶呤者应查肺功能。用药期间同服叶酸，叶酸剂量为每日 1 mg。

2. 部分病例停止治疗后可复发。停药过早、减量过快是复发的原因。若治疗过程中出现肌无力反复，需要鉴别是皮肌炎复发还是类固醇肌病，目前尚无特异性检查方法，只能通过改变激素剂量、观察反应来帮助判断。

3. Dalakas 等推荐逐级、逐步的经验性治疗方案，具体如下：步骤①应用泼尼松；步骤②应用 AZA 或 MTX，病情进展时，步骤①和步骤②可一开始即联合使用；步骤③应用 IVIG（亦可用作步骤②）；步骤④应用环孢素、吗替麦考酚酯或 CTX。根据疾病严重程度、伴随症状或患者年龄等决定单独使用或者与步骤①～③进行不同组合。

第六节　过敏性紫癜

过敏性紫癜（anaphylactoid purpura）是由微生物、昆虫叮咬、药物、疫苗、食物、花粉等抗原成分引起的免疫复合物型变态反应所导致的全身毛细血管炎症综合征。本病多见于 2～8 岁的儿童，一年四季均有发病，以春秋季多见。临床特征除皮肤紫癜外，常伴有关节肿痛、腹痛、便血、肾脏病变等。90%～100%的患儿有肾脏受累，其程度直接决定本病病程及预后，虽然大部分患儿可临床痊愈，但部分患儿发展为慢性肾炎型，可发展为急性肾功能不全。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 对称分布、分批出现的皮肤紫癜，多见于下肢及臀部。

2. 反复阵发性腹痛，位于脐周或下腹部，可伴呕吐、便血。

3. 大关节肿痛，活动受限，可单发或多发。

4. 在病程中 6 个月内，出现血尿和（或）蛋白尿，诊断为紫癜性肾炎。

5. 约半数患者毛细血管脆性试验阳性。血小板计数、出血时间或凝血时间、血块退缩时间正常，排除血小板减少性紫癜。

具有第 1～4 项中任两项（多有第 1 项），同时具有第 5 项，可确诊本病。

（二）临床分型诊断

1. 皮肤型（单纯型） 仅有上述诊断依据第 1 项。

2. 腹型 有上述诊断依据第 2 项，伴或不伴第 1 项。

3. 关节型 有上述诊断依据第 3 项伴第 1 项。

4. 肾型 有上述诊断依据第 4 项伴第 1 项。

5. 混合型 有上述诊断依据第 1 项，伴第 2～4 项中两项或两项以上。

（三）肾型临床分型诊断

引自 2009 年中华医学会儿科学分会肾脏病学组《紫癜性肾炎的诊治循证指南》。

1. 孤立性血尿型 肉眼血尿或镜下血尿，无其他异常。

2. 孤立性蛋白尿型 满足以下任一项，无其他异常：① 1 周内 3 次尿常规，尿蛋白阳性；② 24 小时尿蛋白定量＞150 mg 且＜50 mg/kg；③ 1 周内 3 次尿微量白蛋白高于正常值。

3. 血尿和蛋白尿型 同时有上述血尿和蛋白尿表现，无其他异常。

4. 急性肾炎型 有血尿、高血压、氮质血症中任意 2 项。

5. 肾病综合征型 24 小时尿蛋白定量＞50 mg/kg，伴或不伴低蛋白血症、高脂血症、水肿。

6. 急进性肾炎型 起病急，有急性肾炎型表现，并有持续性少尿或无尿、进行性肾功能减退。

7. 慢性肾炎型 起病缓慢，持续性血尿和蛋白尿，部分患者有水肿、高血压及不同程度的肾功能减退，病程＞1 年。

（四）肾脏病理分级诊断 引自 2009 年中华医学会儿科学分会肾脏病学组《紫癜性肾炎的诊治循证指南》。

1. Ⅰ级 肾小球轻微异常。

2. Ⅱ级 单纯系膜增殖（Ⅱa 为局灶性节段性，Ⅱb 为弥漫性），无新月体形成。

3. Ⅲ级　系膜增生，伴有<50%肾小球新月体形成或节段性病变(硬化、粘连、血栓、坏死)，其系膜增生可为Ⅲa(局灶性节段性)、Ⅲb(弥漫性)。

4. Ⅳ级　病变同Ⅲ级，50%～75%肾小球有上述病变，可为Ⅳa(局灶性节段性)、Ⅳb(弥漫性)。

5. Ⅴ级　病变同Ⅳ级，>75%肾小球有上述病变，可为Ⅴa(局灶性节段性)、Ⅴb(弥漫性)。

6. Ⅵ级　膜增生性肾小球肾炎，有或无新月体形成。

【治疗方案】

（一）一般治疗　急性发作期卧床休息，有胃肠道表现或大便隐血试验阳性者给予流质饮食。消化道出血者暂禁食。寻找和去除病因，可进行过敏源皮肤试验或特异性 IgE 测定，寻找过敏源，避免接触过敏源，停止使用可疑的药物和食品。部分过敏性紫癜的发病与感染有关，对伴有腭扁桃体炎、淋巴结炎等感染者，应结合细菌培养及药敏试验结果应用抗生素。

（二）药物治疗

1. 对症治疗　皮肤紫癜可应用大剂量维生素 C，每日 2～4 g 静脉滴注，口服维生素 PP 等改善毛细血管脆性。卡巴克络(安络血)、酚磺乙胺(止血敏)可增加毛细血管抵抗力。可口服卡络磺钠(新安络血)，每次 10 mg，每日 3 次；或每日 2 次静脉滴注，每次 20～40 mg。可应用抗组胺 H_1 受体药物，第一代药物如苯海拉明、氯苯那敏等有引起嗜睡的作用，已经淘汰；第二代药物无镇静作用，但部分药物如特非那定有心脏毒性，不宜使用，可应用心脏毒性较少的氯雷他定(开瑞坦)、地氯雷他定、西替利嗪，或应用第三代药物如非索非那定、去甲阿司咪唑、左旋西替利嗪。也可应用葡萄糖酸钙。腹痛时可应用解痉剂如山莨菪碱、阿托品。可静脉滴注西咪替丁每日 20～40 mg/kg，应用 1～2 周，继以每日 15～20 mg/kg，分 3 次口服 1～2 周。

2. 抗血小板凝集药物　可应用双嘧达莫(潘生丁)，每日 3～5 mg/kg，分 3 次口服，6 个月为 1 个疗程；小剂量阿司匹林，每日 3～5 mg/kg，每日 1 次口服；钙拮抗剂硝苯地平每日 0.5～1 mg/kg，分 3 次口服，均有利于血管炎恢复。出血较重者慎用此类药物。

3. 抗凝药物　低分子肝素应用较安全，不需监测凝血功能，有预防肾脏病变的作用。每次 85 U/kg 皮下注射，每日 1～2 次连用 7 日。也可使用尿激酶或链激酶，每次 2 500 U/kg，加入 10%的葡萄糖 100～250 ml 静滴，1～2 周为 1 个疗程。蝮蛇抗栓酶 0.2～0.4 U，加入 10%葡萄糖 100 ml 中静滴，每日 1～2 次，2 周为 1 个疗程。可应用华法林(苄丙酮香豆素)、藻酸双酯钠等。

4. 糖皮质激素　糖皮质激素可改善腹痛及关节症状，但不能减轻紫癜与肾脏损害。对腹痛、消化道出血或关节肿痛者，可应用泼尼松每日 1～2 mg/kg，分 3 次口服，症状缓解后即可停药，疗程一般在 10 日内。严重者可静脉滴注氢化可的松

或琥珀酸氢化可的松，每次 5 mg/kg，每日 1 次，应用 3～5 日。对于尿常规正常的患者，在发病 3 周内应用泼尼松每日 1～2 mg/kg，口服 2～3 周，能减少肾损害的发生率。

（三）紫癜性肾炎治疗　引自 2009 年中华医学会儿科学分会肾脏病学组《紫癜性肾炎的诊治循证指南》。

1. 孤立性血尿，或病理Ⅰ级　仅对过敏性紫癜进行治疗，密切监测病情变化，至少随访 3～5 年。

2. 孤立性蛋白尿、血尿和蛋白尿，或病理Ⅱa 级　可用血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI），或血管紧张素受体拮抗剂类药物（ARB）降蛋白尿，或选用雷公藤多甙，每日 1 mg/kg，分 3 次口服，每日剂量不超过 60 mg，疗程 3 个月。但应注意其胃肠道反应、肝功能损伤、骨髓抑制及可能的性腺损伤的不良反应。

3. 非肾病水平蛋白尿或病理Ⅱb、Ⅲa 级　可参照前一级的用药。雷公藤多甙，每日 1 mg/kg，分 3 次口服，每日最大量不超过 60 mg，疗程 3～6 个月。也可用激素联合环磷酰胺或激素联合环孢素 A 治疗。

4. 肾病水平蛋白尿、肾病综合征或病理Ⅲb、Ⅳ级　糖皮质激素联合环磷酰胺或其他免疫抑制剂治疗。首选糖皮质激素联合环磷酰胺冲击治疗，当环磷酰胺治疗效果欠佳或患儿不能耐受环磷酰胺时，可更换其他免疫抑制剂。

（1）甲泼尼龙冲击治疗：临床症状重、病理呈弥漫性病变或有新月体形成者，可选用甲泼尼龙冲击治疗，每日 15～30 mg/kg，或每日 1 000 mg/1.73 m^2，每日最大量不超过 1 g，每日或隔日冲击，3 次为 1 个疗程。

（2）糖皮质激素联合环磷酰胺冲击治疗：泼尼松每日 1.5～2 mg/kg，口服 4 周后渐减量，同时应用环磷酰胺每日 8～12 mg/kg，静脉滴注，连续应用 2 日，间隔 2 周为 1 个疗程，共 6～8 个疗程，环磷酰胺累积量≤150 mg/kg。

（3）糖皮质激素＋硫唑嘌呤：以泼尼松每日 2 mg/kg，分次口服，加用硫唑嘌呤每日 2 mg/kg 时，泼尼松改为隔日 2 mg/kg 顿服，2 个月后渐减量。硫唑嘌呤总疗程 8 个月。

（4）糖皮质激素＋环孢素 A：环孢素 A 口服每日 5 mg/kg，监测血药浓度，维持谷浓度在 100～200 ng/ml，疗程 8～12 个月；同时口服泼尼松每日 1～2 mg/kg，并逐渐减量停药。

（5）糖皮质激素＋吗替麦考酚酯：吗替麦考酚酯每日 15～20 mg/kg，最大剂量每日 1 g，分 2～3 次口服，3～4 个月后渐减量至每日 0.25～0.5 mg/kg，疗程 3～6个月；联合泼尼松每日 0.5～1 mg/kg，并逐渐减量。

5. 急进性肾炎型或病理Ⅳ、Ⅴ级　应用三至四联疗法，即甲泼尼龙冲击 1～2 个疗程后，口服泼尼松＋环磷酰胺（或其他免疫抑制剂）＋双嘧达莫＋肝素。或甲泼尼龙联合尿激酶冲击治疗＋口服泼尼松＋环磷酰胺＋华法林＋双嘧达莫。血浆置换疗法可缓解病情进展。

6. 辅助治疗 分级治疗的同时，可加用双嘧达莫每日 5 mg/kg，肝素每日 1～2 mg/kg，有蛋白尿的患儿，无论是否合并高血压，可加用血管紧张素转换酶抑制剂贝那普利，每日 0.1～0.3 mg/kg 口服；或血管紧张素受体拮抗剂氯沙坦，每日 25～50 mg 口服。

【疗效观察与随访】

1. 治疗中注意观察皮肤紫癜、消化道表现、关节肿痛、尿常规表现、血压、大便隐血试验变化。治疗有效者在用药后 1～2 周后皮肤紫癜消失，腹痛、血便、关节肿痛、肾炎表现消失。紫癜性肾炎患儿中，轻者短期内恢复，重者病程迁延，可长达数周至数月，也可反复发作持续 1 年以上。

2. 本病有一定自限性，病情轻重不一，大部分过敏性紫癜患儿预后良好。除少数重症患儿可死于肠出血、肠套叠、肠坏死或颅内出血外，大多痊愈。每次发病的病程一般为 1 周至 2 个月，可反复发病，迁延数月至数年。紫癜性肾炎可迁延数月至数年，预后与肾脏病理改变有关，应进行长期随访。紫癜性肾炎预后好的因素有：① 年龄<5 岁；② 表现为单纯性血尿或蛋白尿；③ 病理类型为微小病变或轻度局灶性节段性肾炎。预后差的因素有：① 年龄>5 岁；② 表现为肾病综合征；③ 早期有高血压或肾功能减退；④ 病理类型为弥漫性增殖性病变或新月体形成。表现为混合性肾炎、肾病综合征者预后严重。临床症状与病理不一定平行，有的尿常规正常者病理已较明显，病程越长，病理改变越重。肾小球免疫复合物沉积为 IgA+IgG+IgM 者，病理改变相对较重。已有紫癜性肾炎又出现皮肤紫癜者预后差。

3. 紫癜性肾炎中 2%～11.9%的患者最终发展成慢性肾衰竭或死亡，其中，单纯表现为镜下血尿者可完全恢复；表现为肾炎或大量蛋白尿者 15%发展为慢性肾衰竭，表现为肾病综合征者 40%发展为慢性肾衰竭，表现为混合性肾炎、肾病综合征者中发展为慢性肾衰竭者占 50%以上。

【治疗经验与解析】

1. 有报道 1/2 患儿有链球菌感染史，也有报道与支原体、衣原体、病毒感染有关。许多患儿在皮肤紫癜消失后数周、数月甚至数年后再次发生皮肤紫癜。对反复发生皮肤紫癜的患儿，如寻找出可能的病原体，给予抗菌、抗支原体或抗病毒治疗，可阻止其皮肤紫癜的反复发作。

2. 本病有高凝状态，并与肾脏损害有关。糖皮质激素可促进高凝状态，甚至会加重肾脏病变，因此，除关节肿痛严重或腹型患儿，一般不主张使用糖皮质激素。但表现为肾病综合征者，可用泼尼松口服治疗；表现为急进性肾炎者，可用甲泼尼龙冲击疗法。

3. 在有严重皮肤紫癜或消化道出血者，应用抗血小板凝集药物、肝素时须谨慎，有时可加重消化道出血与皮肤紫癜。可先用西咪替丁、抗过敏药物、葡萄糖酸钙、丹参注射液、维生素 C，病情稳定后再加抗血小板凝集药物、抗凝药物。

4. 对病理Ⅲb、Ⅳ、Ⅴ级的肾小球病变，可应用血管紧张素转换酶抑制剂如卡

托普利、依那普利、贝那普利、西拉普利、来星普利、福星普利。近来,更主张代之以血管紧张素Ⅱ受体1拮抗剂,如氯沙坦、伊贝沙坦、缬沙坦等,可延缓肾小球硬化与肾功能减退。

第七节 结节性多动脉炎

结节性多动脉炎(polyarteritis nodosa)是易感个体在细菌如链球菌、病毒如乙肝病毒等感染后,或应用某些药物后发生自身免疫反应所导致的、主要侵犯中小肌性动脉的局灶节段坏死性血管炎。该病在儿童少见,发病的年龄高峰为9～11岁,儿童男性发病较女性多,为(1.6～2.5)∶1。病变可累及多个器官系统,如肾脏、骨骼、肌肉、神经系统、胃肠道、肝胆、皮肤、心脏、生殖系统等,肺部受累少见。

【诊断标准】 引自中华医学会风湿病学分会2004年《结节性多动脉炎诊治指南》。

1. 体重下降≥4 kg,非节食或其他原因所致。
2. 网状青斑(四肢和躯干)。
3. 睾丸痛或压痛,非感染、外伤或其他原因引起。
4. 肌痛、乏力或下肢压痛。
5. 多发性单神经炎或多神经炎。
6. 舒张压≥90 mmHg。
7. 血尿素氮>14.3 mmol/L,或肌酐>133 μmmol/L,非肾前因素所致。
8. 血清HBV标记(HBsAg或HBsAb)阳性。
9. 动脉造影见动脉瘤或血管闭塞(除外动脉硬化、纤维肌性发育不良或其他非炎症性病变)。
10. 中小动脉壁活检见有包括中性粒细胞和单核细胞浸润。

具备上述10项中至少有3项者,可诊断为结节性多动脉炎。

【治疗方案】

(一)一般治疗 活动期有脏器损害时应卧床休息,心肾功能不全时应低盐饮食。治疗前应寻找包括某些药物在内的致病原因,并避免与之接触。清除感染灶,防治病毒性肝炎、链球菌感染与结核。

(二)药物治疗

1. 糖皮质激素 是治疗本病的首选药物,及时用药可以有效地改善症状,缓解病情。轻者不伴有脏器功能不全者,一般口服泼尼松每日1～2 mg/kg,3～4周后临床症状改善,白细胞、血沉、C反应蛋白下降,逐渐减量至原始剂量的半量,减量方法依患者病情而异,可先快后慢,每2～4周减5～10 mg,以后每2～4周减2.5 mg。随着剂量的减少,减量速度越加缓慢,至每日口服5～7.5 mg时,长期维持一段时间,一般不短于1年。病情严重如肾损害较重者,可用甲泼尼龙冲击疗

法，每日1次，每次15～30 mg/kg，最大量每次1 g，静脉滴注3～5日，以后用泼尼松口服，服用糖皮质期间要注意糖皮质激素引起的不良反应。

2. 免疫抑制剂　应用环磷酰胺的指征有：① 激素疗效不佳；② 活动性急进性或持续性血管炎；③ 心脏、中枢神经、胃肠道、肾脏多脏器受累的血管炎；④ 需用大剂量泼尼松维持已达2个月以上；⑤ 出现明显糖皮质激素并发症或不良反应。通常首选环磷酰胺（CTX）与糖皮质激素联合治疗。急性期CTX静脉冲击治疗，剂量每次0.5～0.75 g/m^2，每3～4周1次，连用6～8个月，根据病情以后每2～3个月1次或口服CTX每日2～3 mg/kg。至病情稳定1～2年后停药。用药期间注意药物不良反应，定期检查血、尿常规和肝、肾功能。除环磷酰胺外也可应用硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、环孢素A、霉酚酸酯、来氟米特、咪唑立宾等。参见“系统性红斑狼疮”一节。服用中均应注意各类药物的不良反应。可应用抗肿瘤坏死因子拮抗剂等生物制剂。乙型肝炎病毒感染者不宜使用免疫抑制剂。

3. 乙型肝炎病毒感染治疗　与乙型肝炎病毒复制有关的患者，应强调加用抗病毒药物，如干扰素α-2b、拉米夫定等。参见“乙型病毒性肝炎”一节。同时应用小剂量糖皮质激素，尽量不用环磷酰胺，必要时可试用霉酚酸酯。

4. 血管扩张剂、抗凝剂　如出现血管闭塞性病变，加用阿司匹林，每日30～50 mg/kg口服，或双嘧达莫（潘生丁）、低分子肝素、丹参等。对高血压患者应积极控制血压。

5. 免疫球蛋白　重症结节性多动脉炎患者可用大剂量免疫球蛋白冲击治疗，常用每日400 mg/kg静脉滴注，连续用3～5日。必要时每3～4周重复治疗1次，用5～6次。应同时使用糖皮质激素和免疫抑制剂。

（三）血浆置换　能于短期内清除血液中大量免疫复合物，用于肾、胃肠、血液、神经等损害明显并伴有免疫活动亢进者。每次置换50 ml/kg，每周2～3次，连用3～4次。需注意并发症如感染、凝血障碍和水及电解质紊乱。应同时使用糖皮质激素和免疫抑制剂。

（四）其他治疗　肾衰竭者应用血液透析，晚期患者肾移植。对头颈部动脉狭窄或冠状动脉狭窄者，可应用血管支架术或人造血管置换术。

【疗效观察与随访】

1. 治疗中观察白细胞、血沉、C反应蛋白、体温、皮疹、血压以及各脏器功能指标。本病预后差。不论是急性或慢性，本病如不治疗通常是致死的，常因心、肾或其他重要器官的衰竭、胃肠道并发症、感染或动脉瘤破裂而死亡。治疗不当者，仅有1/3左右的患者能存活1年，88%的患者在5年内死亡。而加用激素和环磷酰胺联合治疗后则5年生存率可达90%。少数病例可自然缓解，但通常呈间歇性、进行性加重过程。如果累及主要脏器时则生存率下降，治疗过程中如出现继发感染等并发症将进一步影响后期的生存率。

2. 已完全恢复的结节性多动脉炎患者极少出现病情反复，其10年生存率可

达 80%。影响本病预后的主要因素为血管病变及其严重程度、累及的脏器以及治疗及时与否。

【治疗经验与解析】

1. 本病的治疗取决于患者的受累器官、病情发展速度及严重程度等。治疗开始时可使用糖皮质激素，重症病例在初期可加用 1～3 日的甲泼尼龙冲击治疗，在上述治疗基础上加用细胞毒类药物如环磷酰胺口服或静脉冲击治疗，使用皮质激素和环磷酰胺治疗最好不短于 1 年并不超过 18 个月。

2. 部分对药物治疗反应不佳的患者，用血浆置换疗法。对于有潜在致死性患者应注意加强支持治疗，严重的胃肠道受累可引起快速体重下降，应予肠道营养支持。由于许多患者在病情活动期接受了大剂量的免疫抑制剂，应注意防止各种机会感染。血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)对于因肾血管炎导致的高血压有较好疗效。对有胃肠道受累、肾衰竭甚至脑血管炎的暴发型血管炎病例，应及时使用糖皮质激素、环磷酰胺等药物进行治疗，将有助于减少并发症的发生。

第八节　多发性大动脉炎

多发性大动脉炎(polyarteritis)是由于结核、链球菌、病毒等感染诱发的自身免疫反应而累及主动脉、头臂动脉、腹主动脉和肾动脉等动脉的慢性进行性、非特异性炎性疾病。临床特征包括全身表现如发热、乏力、关节痛、血沉增快、C 反应蛋白(CRP)升高等，以及局部症状体征。当局部症状体征出现后，全身症状可逐渐减轻或消失，部分患者则无全身症状。局部症状体征是指大动脉受累而引起相应器官缺血的症状与体征。根据病变部位可分为 4 种类型：头臂动脉型(主动脉弓综合征)，胸、腹主动脉型，广泛型和肺动脉型。本病多发现于女性青少年，6～11 岁也是好发年龄。

【诊断标准】

(一) 诊断依据　引自 1990 年美国风湿病学会《多发性大动脉炎诊断标准》。

1. 发病年龄≤40 岁　出现症状或体征时年龄<40 岁。

2. 肢体间歇性运动障碍　活动时一个或更多肢体出现乏力、不适或症状加重，尤以上肢明显。

3. 肱动脉搏动减弱　一侧或双侧肱动脉搏动减弱。

4. 血压差>10 mm Hg　双侧上肢收缩压差>10 mmHg。

5. 锁骨下动脉或主动脉杂音　一侧或双侧锁骨下动脉或腹主动脉闻及杂音。

6. 动脉造影异常　主动脉一级分支或上下肢近端的大动脉狭窄或闭塞，病变常为局灶或节段性，且不是由动脉硬化、纤维肌发育不良或类似原因引起。

符合上述 6 项中的 3 项者可诊断本病。

(二) 分型诊断

1. 头臂动脉型　头昏、眩晕、头痛、记忆力减退、单侧或双侧视物有黑点，视力

减退，视野缩小甚至失明，咀嚼肌无力和咀嚼疼痛。脑缺血严重者可有反复晕厥、抽搐、失语、偏瘫或昏迷。上肢缺血可出现单侧或双侧上肢无力、发凉、酸痛、麻木甚至肌肉萎缩。颈动脉、桡动脉和肱动脉搏动减弱或消失（无脉征），可于颈部或锁骨上部可听到二级以上收缩期血管杂音。

2. 胸、腹主动脉型　下肢无力、酸痛、皮肤发凉和间歇性跛行。肾动脉受累出现高血压，可有头痛、头晕、心悸。合并肺动脉狭窄者，则出现心悸、气短。胸降主动脉严重狭窄引起上肢高血压，主动脉瓣关闭不全可致收缩期高血压。

3. 广泛型　具有上述两种类型（头臂动脉型和胸、腹主动脉型）的特征，属多发性病变，多数患者病情较重。

4. 肺动脉型　上述3种类型均可合并肺动脉受累，肺动脉高压大多为晚期并发症，临床上出现心悸、气短较多，重者出现心功能衰竭，肺动脉瓣区可闻及收缩期杂音和肺动脉瓣第二音亢进。

【治疗方案】

（一）一般治疗　有全身症状者注意休息，对症处理。本病约20%是自限性的，在发现时疾病已稳定。对这类患者如无并发症可随访观察。对发病早期有上呼吸道、肺部或其他脏器感染因素存在，应有效地控制感染，对防止病情的发展可能有一定的意义。80%患儿结核菌素试验强阳性，部分有肺或肺外结核灶，如动脉旁淋巴结结核灶。高度怀疑有结核菌感染者，应同时抗结核治疗。参见“原发性肺结核”一节。部分患儿抗链球菌溶血素O滴度升高，可予以抗生素治疗。

（二）药物治疗

1. 糖皮质激素　用于有全身症状、血沉增快或CRP升高的活动期患者。及时用药可有效改善症状，缓解病情进展。一般口服泼尼松，每日1 mg/kg，早晨顿服或分次服用，3～4周后，血沉和CRP下降趋于正常后逐渐减量，每2～4周减5～10 mg，以后每2～4周减2.5 mg。剂量减至每日5～10 mg时，应长期维持一段时间，可达7～10年。如用常规剂量泼尼松无效，可改用其他剂型或加用免疫抑制剂。危重者可大剂量甲泼尼龙静脉冲击治疗，每日1次，每次15～30 mg/kg，最大量每次1 g，静脉滴注3～5日，以后用泼尼松口服。要注意激素引起的库欣综合征、易感染、继发高血压、糖尿病、精神症状和胃肠道出血等不良反应。长期使用要防止骨质疏松。

2. 免疫抑制剂　用于活动期患者且激素治疗无效者。免疫抑制剂与糖皮质激素合用，能增强疗效。最常用的免疫抑制剂为环磷酰胺、硫唑嘌呤和甲氨蝶呤等。危重患者口服环磷酰胺或硫唑嘌呤，均为每日2～3 mg/kg。环磷酰胺可冲击治疗，每3～4周1次静脉滴注，每次0.5～0.75 g/m^2。甲氨蝶呤每次5～10 mg/m^2，每周1次，静脉或肌内注射或口服。新一代的免疫抑制剂，如环孢素A、吗替麦考酚酯、来氟米特、咪唑立宾等疗效有待证实。在免疫抑制剂使用过程中应注意查血、尿常规和肝肾功能，以防止不良反应出现。

3. 扩血管、抗凝治疗　使用扩血管、抗凝药物治疗，能部分改善因血管狭窄较明显所致的一些临床症状。可用地巴唑、妥拉唑林、阿司匹林、双嘧达莫(潘生丁)等。发生高血压者给予降压治疗，卡托普利每日 1 mg/kg，分 3 次口服，但双肾血管病变及肾衰竭者不用。心力衰竭者治疗参见“充血性心力衰竭”一节。应用丹参注射液、低分子右旋糖酐静脉滴注，对脑血管受累患者有一定疗效。

（三）介入治疗　经皮气囊导管腔内血管成形术，为大动脉炎的治疗开辟了一条新的途径，目前已用于治疗肾动脉狭窄及腹主动脉、锁骨下动脉狭窄等，获得较好的疗效。不宜进行介入治疗或动脉瘤有破裂危险者，可进行人工血管重建术。

（四）手术治疗　手术目的主要是解决肾血管性高血压及脑缺血。单侧或双侧颈动脉狭窄引起的脑部严重缺血或视力明显障碍者，可行主动脉及颈动脉人工血管重建术、内膜血栓摘除术或颈部交感神经切除术。胸或腹主动脉严重狭窄者，可行人工血管重建术。单侧或双侧肾动脉狭窄者，可行肾脏自身移植术或血管重建术，患侧肾脏明显萎缩者可行肾切除术。颈动脉窦反射亢进引起反复晕厥发作者，可行颈动脉体摘除术及颈动脉窦神经切除术。冠状动脉狭窄可行冠状动脉搭桥术或支架置入术。

【疗效观察与随访】

1. 治疗中观察血沉、CRP、体温、血压等指标。观察器官缺血的表现如血管杂音、中枢神经系统症状、心血管系统表现等。

2. 本病一般呈进行性、慢性经过，可见症状复发与缓解交替出现。预后与受累动脉狭窄程度及其重要性有关。轻者发展较慢并可自行缓解。脑血管意外、高血压脑病、心力衰竭、动脉瘤破裂、心肌梗死为致死原因。未治疗的患儿，从发病至死亡时间为 1～20 年。该病病死率 11%～26%。

【治疗经验与解析】

1. 该病病程较长，个体病程差异较大，即使经过治疗也易复发。在疾病的活动期，应用糖皮质激素疗效好，但糖皮质激素不大可能改变已经发生纤维化和狭窄的动脉病变。

2. 发生肾血管性高血压时，尽量不要用血管紧张素转换酶抑制剂类药物，因为这类药易引起肾功能减退。

3. 多数肾动脉狭窄的患者就诊时，处于动脉闭塞期，突出的表现为严重高血压，而发热等全身症状多已消失。诊治的重点在于明确诊断和介入治疗。如果能早期诊断、及时扩张狭窄的肾动脉，器官功能得以保留，则预后较好。80%的患儿经过经皮腔内肾血管成形术而获得治疗成功。

第九节　皮肤黏膜淋巴结综合征

皮肤黏膜淋巴结综合征(mucocutaneous lymphnode syndrome)又称川崎病

(Kawasaki disease，KD)，是易感者感染某种病原毒素后触发的由免疫介导的全身中小血管炎性综合征。本病以发热、皮肤黏膜损害、淋巴结肿大为临床特征，常导致严重冠状动脉病变和心脏损害。本病多发于5岁以下小儿，在6～18个月婴幼儿发病多，男童稍多于女童。近年来发病逐渐增多，成为小儿后天性心脏病主要病因之一。

【诊断标准】

（一）KD诊断标准(1984年日本KD研究会制订)

1. 不明原因发热5日以上。

2. 双眼球结膜弥漫性充血。

3. 口唇潮红，皲裂，口腔黏膜充血，杨梅舌。

4. 病初(1～9日)手足指趾肿胀，掌跖潮红。恢复期(9～21日)出现指趾端膜状脱屑或肛周脱屑。

5. 躯干、四肢多形充血性红斑。

6. 颈淋巴结非化脓性肿大，直径达1.5 cm或更大。

具备上述6项中5项者，即可诊断为本病。如果只具备4项，但通过超声心动检查或心血管造影检查证实了冠状动脉瘤或冠状动脉扩大，在排除其他疾病的基础上，可确诊为本病。

美国儿科学会的诊断标准认为，上述6项中第1项为必要条件，其他5项具备4项即可确诊。

（二）不完全川崎病诊断程序(2004年美国儿科学会制订)

1. 具有KD诊断标准的第1项即发热5日以上，同时具有其他5项中的2或3项，评价临床特征是否符合KD。

2. 临床特征不符合KD者继续观察体温、评价临床特征。符合KD者并排除渗出性结膜炎、咽炎、口腔疾病、大疱性及囊性皮肤病及非特异性淋巴结病等，评价血沉、C反应蛋白(CRP)。

3. 如血沉≥40 mm/L和(或)CRP≥30 mg/L，符合下列3项或3项以上，可诊断为不完全川崎病(如果不符合3项，但二维超声心动图有下述的阳性发现之一，也可诊断为不完全川崎病)：① 白蛋白≤30 g/L；② 贫血；③ 丙氨酸氨基转移酶>45 U/L；④ 病程7日后血小板≥450×10^9/L；⑤ 白细胞计数≥15×10^9/L；⑥ 尿白细胞≥10个/高倍视野。

4. 二维超声心动图阳性发现　① 冠状动脉扩张；② 冠状动脉左前降支或右冠状动脉z积分≥2.5；③ 符合以下3条或3条以上：冠状动脉回声增强，左心室功能下降，二尖瓣反流，心包积液，冠状动脉左前降支或右冠状动脉z积分2～2.5。

5. 如血沉≤40 mm/L和CRP≤30 mg/L，观察发热，如又发热2日，再评价临床特征是否符合KD。返回第2项。如不再发热，观察有无脱皮。

6. 无脱皮者，排除川崎病。有脱皮者，进行二维超声心动图检查，有上述阳性发现之一，可诊断为不完全川崎病。

（三）冠状动脉病变分级诊断

1. Ⅰ级　无冠状动脉瘤。发病1个月以内，超声检查未见冠状动脉扩张；急性期症状迁延≥2周者，以症状消失2周后的超声检查为依据。冠状动脉内径0～3岁<2.5 mm，3～9岁<3 mm，9～14岁<3.5 mm。各年龄儿童冠状动脉内径/主动脉根部内径比值<0.3。

2. Ⅱ级　一过性冠状动脉扩张。发病1个月内曾出现冠状动脉扩张（各年龄患儿的冠状动脉内径>上述标准但<4 mm），1个月时已经消退。

3. Ⅲ级　冠状动脉轻度扩张。发病1个月内冠状动脉扩张，内径<4 mm；1个月时仍有冠状动脉扩张。

4. Ⅳ级　中等大小冠状动脉瘤。发病1个月内冠状动脉瘤内径4～8 mm。

5. Ⅴ级　巨大冠状动脉瘤。发病1个月内冠状动脉瘤内径>8 mm。

6. Ⅵ级　冠状动脉狭窄、心肌缺血。有心绞痛，心电图显示心肌明显缺血性改变，超声检查显示有血栓形成、节段运动异常。

【治疗方案】

（一）一般治疗　高热时多喂水，给予营养丰富的流质或半流质，补充维生素B和维生素C。注意口腔卫生，保持患儿口唇湿润，减轻皲裂和出血。注意休息，限制活动至病变消退。

（二）药物治疗

1. 阿司匹林　为首选药物，具有抗炎、抗凝作用。发热时用量每日30～50 mg/kg，分3～4次口服，热退后3日减为每日15～30 mg/kg，2周左右至血沉、CRP及血小板恢复正常，再减为每日3～5 mg/kg，1次顿服。阿司匹林的维持治疗参见下述的“分级管理方案”。

2. 免疫球蛋白　在发病10日内应用能防止冠状动脉瘤发生，如果川崎病早期没有得到及时诊断，在发病后的10日仍可考虑使用。使用方法为，单剂免疫球蛋白2 g/kg，于8～12小时内静脉滴注，用药后24小时体温下降，其他全身症状随之消退，预防冠状动脉瘤发生。静脉滴注要控制速度，尤其是第1瓶至少要滴注半小时，以免加重心脏前负荷导致心力衰竭，亦可引起发热、消化道反应，甚至出现无菌性脑炎表现。应用免疫球蛋白的同时合用阿司匹林，剂量同上。如果给予免疫球蛋白治疗后36小时发热不退（体温>38℃），或退热2～7日后再现发热，并伴有前述诊断标准中除发热外其他5项中至少1项者，称之为免疫球蛋白无反应型，占KD患儿约10%。免疫球蛋白治疗无反应是并发冠状动脉瘤的高危因素，应再追加免疫球蛋白1～2 g/kg，一次静脉滴注，同时用糖皮质激素治疗，见下述。

3. 糖皮质激素　一般情况下不用。下列情况可考虑作为首选药物，同时加用阿司匹林和双嘧达莫（潘生丁），以抑制其促凝作用：① 并发严重的全心炎伴心功

能不全时，大剂量免疫球蛋白治疗有加重心功能不全危险，可首选静脉给药，继之口服给药。② 无法得到大剂量免疫球蛋白时，可根据病情采用静脉给药或口服给药。③ 免疫球蛋白无反应型患儿，使用免疫球蛋白第 2 剂 36 小时后，体温仍＞38℃，可加用糖皮质激素。根据病情糖皮质激素有 3 种用药方法：① 口服泼尼松每日 1～2 mg/kg，热退后逐渐减量，用 2～4 周。用于轻症患者。② 静脉滴注氢化可的松每日 5 mg/kg，用 5 日，改口服泼尼松每日 1～2 mg/kg 至 CRP 阴性，再逐渐减量并于 1 周内停药。用于全心炎或冠状动脉病变者。③ 甲泼尼龙冲击治疗，每日 20～30 mg/kg 静脉滴注，连用 3 日。然后改为泼尼松每日 2 mg/kg 口服，复查 CRP 正常后，即减为每日 1 mg/kg，2 周内逐渐减量至停药。用于对免疫球蛋白无反应型或并发冠状动脉病变者。对于前者，如果应用糖皮质激素治疗发热仍不退，可加用蛋白酶抑制剂乌司他丁或英夫利昔单抗等特异性细胞因子抗体治疗。乌司他丁常用剂量为 5 000 U/kg，缓慢静脉注射，每日 3～6 次，连用 1～3 日。英夫利昔单抗等参见“幼年特发性关节炎”一节。也可加用己酮可可碱、细胞毒性药物如环磷酰胺、甲氨蝶呤，或进行血浆置换。

4. 抗凝治疗　参见下述的“分级管理方案”。

5. 溶栓治疗　用于冠状动脉有血栓形成或发生心肌梗死患儿。可静脉滴注或经导管直接在冠状动脉内注射尿激酶，静脉滴注首剂 20 000 U/kg，溶于2～3 ml 注射用水中，再加入葡萄糖液中，1 小时内输入，维持量为每小时 3 000～4 000 U/kg，持续 3～10 小时静脉滴注。冠状动脉内给药时，首剂 10 000 U/kg，继以每小时 1 000～2 000 U/kg 维持。也可静脉滴注肝素溶栓，肝素 60～120 U/kg，加入生理盐水或葡萄糖液中缓慢滴注，每 4～6 小时 1 次。可静脉滴注组织型纤维溶解酶原激活物(t-PA)，29 万～43 万 U/kg。也可使用链激酶、蝮蛇抗栓酶。溶栓治疗中需监测凝血时间及纤维蛋白原含量，如凝血时间延长 1 倍，纤维蛋白原含量＜100 mg/dl，有发生出血的危险。

（三）其他治疗

1. 介入治疗　对冠状动脉狭窄应用气囊导管扩张术及冠状动脉支架术治疗。

2. 手术治疗　严重冠状动脉狭窄患者，可行冠状动脉血管成形术或搭桥术，有严重二尖瓣关闭不全者，可行瓣膜置换术。

【疗效观察与随访】

（一）观察内容

1. 治疗后观察体温变化、结膜与口唇充血表现、皮疹、淋巴结肿大变化。复查血小板、心电图、二维超声心动图等。治疗有效者在 2～3 日内症状减轻，体温很快降至正常，应注意尿液检查有无改变。病程 1 周后注意指趾末端有无膜状脱屑，外周血中血小板有无增加。

2. 病程中注意心血管尤其是冠状动脉有无被侵害，最早在发病第 3 日可见冠状动脉扩张，第 2～3 周冠状动脉瘤检出率最高，第 4 周后很少出现新扩张。听诊

时注意有无心音减弱、心脏杂音、心律失常。做二维超声心动图检查观察有无冠状动脉扩张及心包积液等改变。做心电图注意有无 P－R 间期改变、Q－T 间期延长、异常 Q 波、QRS 低电压、ST－T 波等改变。胸部 X 线片检查注意心影是否增大。

（二）恢复期分级管理方案

根据冠状动脉病变的分级进行随访管理和治疗。

1. Ⅰ级　维持服用阿司匹林 3 个月左右，每日 3～5 mg/kg。不必要限制运动。在出院后 1、2、3、6、12 个月随访 1 次（包括体检、血常规、心电图和二维超声心动图检查等），以后每年随访 1 次。

2. Ⅱ级　与Ⅰ级相同。

3. Ⅲ级　维持服用阿司匹林至冠状动脉恢复正常后 3 个月左右。适当限制运动。随访时间与Ⅰ级相同。

4. Ⅳ级　维持服用阿司匹林 1 年以上，并加用双嘧达莫（潘生丁）每日 3～5 mg/kg，分 2～3 次口服。禁止剧烈运动。随访时间与Ⅰ级相同，必要时在随访时进行冠状动脉造影。

5. Ⅴ级　长期维持服用阿司匹林，并加用华法林（苄丙酮香豆素）每日 0.1 mg/kg，分 3 次口服，3 日后根据凝血酶原时间确定维持量，凝血酶原时间维持在 25 秒（正常值 12～14 秒）。禁止任何运动。在出院后每 1～3 个月随访 1 次，必要时在随访时进行冠状动脉造影。

6. Ⅵ级　与Ⅴ级基本相同，在随访时尽可能进行冠状动脉造影，监测冠状动脉狭窄程度和部位，及时进行介入治疗或搭桥手术。

（三）预后　轻度冠状动脉扩张内径为 3～4 mm，大多数在发病第 30～60 日内内径恢复正常；中度冠状动脉扩张内径为 4～8 mm，大多数在发病第 1～2 年内退缩，有一部分在病后 10～20 年可转为狭窄；重度冠状动脉扩张内径超过 8 mm，为巨大冠状动脉瘤，其大多数因血栓形成或者内膜增厚而转化为狭窄或闭塞性病变，可发生心肌梗死。

【治疗经验与解析】

1. 在本病中应用阿司匹林是利用其抗凝、抗炎作用，与在结缔组织疾病的应用不同，抗凝作用是治疗作用，因此剂量可偏大。对急性期阿司匹林的初始剂量与热退后如何减量仍有争议。① 初始剂量：欧美学者主张用每日 80～100 mg/kg，日本推荐中等剂量，即每日 30～50 mg/kg，分 3 次口服。认为大剂量阿司匹林反而可抑制血管内皮细胞环氧化酶，影响前列腺素 I_2 的形成，促进血小板聚集形成血栓；而且应用大剂量阿司匹林易发生胃肠道反应，并损伤肝细胞，导致丙氨酸氨基转移酶升高，患儿常不能耐受。我国多数医院使用中等剂量治疗，治疗效果满意，不良反应明显减少。由于阿司匹林见效缓慢，不能显著降低冠状动脉瘤发生率，因此必须与免疫球蛋白同时使用。② 热退后减量：有学者认为热

退后应立即改为小剂量，即每日 3～5 mg/kg，此剂量也能防止血小板凝集和冠状动脉病变处的血栓形成。亦有学者认为川崎病患儿热退后，炎症情况如白细胞和血小板数增高、血沉增快、CRP 阳性等仍存在，减量过快，可能会使冠状动脉损害发生率增高。因此退热后 72 小时，阿司匹林应减为每日 15～30 mg/kg，再用 2 周，根据血沉、CRP 等恢复情况再减为小剂量每日 3～5 mg/kg。

2. 急性期血小板减少（$<35\times10^{9}$/L）也是冠状动脉病变的高危因素。其病例经常发生 DIC，尤其是婴幼儿，属重症。对血小板减少患儿应注意做 DIC 筛查。一旦发生 DIC，除原发病治疗外，应予肝素治疗，参见“弥散性血管内凝血”一节。

3. 急性期有巨大冠状动脉瘤或恢复期冠状动脉狭窄患儿应限制活动，不宜参加体育运动。该类易发生心肌梗死，表现为面色苍白、呕吐、呼吸困难、胸痛或腹痛。发现可疑患儿，立即予吸氧、镇静、心电监护，积极纠正心律失常和控制心力衰竭，提升血压等治疗。疼痛者可皮下或静脉注射吗啡 0.1 mg/kg，发现血栓病例应尽早溶栓治疗，最好在 6 小时以内。

第十节　婴儿湿疹

婴儿湿疹（infantile eczema）是一种婴儿常见的由内外因素引起的变态反应所导致的慢性复发性过敏性皮肤炎症性疾病。内在因素包括遗传因素、免疫因素、婴儿皮肤的特点、肠壁通透性高易吸收过敏源等，外在因素包括食物过敏源、理化因素、环境温度和气候因素等。其中，与遗传和过敏体质密切相关的称为遗传过敏性湿疹或特应性皮炎（atopic dermatitis）。湿疹在婴儿的发病率较高，占儿童皮肤科门诊的 1/3。根据其发病过程，可分为急性期（急性湿疹）、亚急性期（亚急性湿疹）、慢性期（慢性湿疹）。

【诊断标准】

（一）诊断依据　部分参考 2008 年中华医学会皮肤性病学分会免疫学组制定的《中国特应性皮炎诊断和治疗指南》。

1. 2 岁前发病，在面颊部、前额和四肢伸侧可见湿疹（表现见下述），因瘙痒而烦躁、哭闹。

2. 一级亲属中可有特应性疾病史。

具备上述第 1 项，伴或不伴第 2 项，可诊断为婴儿湿疹。

（二）分期诊断

1. 急性湿疹　多对称分布于头面、耳后，也可见于四肢远端、手足、阴囊、女阴、肛门等处，为密集的粟粒大的小丘疹、丘疱疹或小水疱。基底潮红，可见渗出及小糜烂面，境界不清。因瘙痒而烦躁、夜间哭闹。搔抓后有明显的点状渗出及糜烂面，浆液渗出，易结成黄褐色厚痂，容易继发细菌感染，并形成脓疱。可合并毛囊炎、疖、局部淋巴结炎等。

2. 亚急性湿疹　由急性湿疹炎症减轻后发展而来。皮损以小丘疹、白色鳞屑和结痂为主,仅有少数丘疱疹或小水疱及糜烂。此期痒感稍见轻,病程可达数周之久。

3. 慢性湿疹　由急性、亚急性湿疹反复发作不愈而致,也有最初即表现为慢性炎症。多为1岁以上幼儿。以皮肤肥厚,表面粗糙,覆以少许糠秕状鳞屑,或因抓破而结痂,有不同程度的苔藓样变,边界相对清楚,外周可有丘疹、丘疱疹散发。在手足等关节处可发生皲裂。剧痒难忍。病情反复,经年累月难以痊愈。

（三）分型诊断

1. 脂溢型　又称为婴儿脂溢性皮炎。多见于1～3个月的小婴儿。前额、颊部、眉间、鼻唇沟、头顶皮肤潮红,被覆盖黄色油腻性鳞屑,头顶部可有较厚的黄浆液痂。严重时颏下、后颈、腋下、腹股沟可有糜烂、潮红、渗出。一般在6个月后饮食多样化后自愈。

2. 渗出型　多见于3～6个月的肥胖婴儿。面颊部对称性红色小丘疹,间有小水疱、红斑,基底水肿、糜烂、渗出,黄浆液痂较厚。因抓破而出血。

3. 干燥型　多见于6个月至1岁较瘦弱的婴儿。可开始即为干燥型,或亚急性期以后。面部、躯干、四肢侧伸面丘疹、红肿、硬性糠皮样鳞屑及结痂,无渗出。常合并营养不良。

【治疗方案】　部分引自2009年中华医学会儿科学分会免疫学组《婴儿过敏性疾病预防、诊断和治疗专家共识》和2011年中华医学会皮肤性病学分会免疫学组《湿疹诊疗指南》。

（一）基础治疗

1. 避免食入致敏食物　注意观察对所进食物的反应,避免食入致敏食物。如疑为牛奶或普通奶粉过敏,应立即停用。严重湿疹者改为游离氨基酸配方奶粉3～6个月,以后在1～2年逐步升级为深度水解配方奶粉(3～6个月)、适度(部分)水解配方奶粉。轻度湿疹者改为深度水解配方奶粉,2周后如湿疹改善,用1～3个月再升级为适度(部分)水解配方奶粉。反之,2周后如湿疹仍无改善,改为游离氨基酸配方奶粉1～3个月,湿疹改善后,在1～2年逐步升级为深度水解配方奶粉、适度(部分)水解配方奶粉。如疑为鸡蛋过敏,可单喂蛋黄,湿疹消退后从少量蛋白开始,逐渐加量。单喂母乳的患儿,在母乳喂养期间母亲可进行饮食回避。回避鱼、虾、蟹、花生、鸡蛋以及辛辣的食物,2～4周后患儿湿疹消失,母亲可逐渐分次加入1种已回避的食物,如湿疹不出现,可恢复此食物。

2. 避免理化因素刺激　日常护理中除用适用婴儿的擦脸油外,不用任何化妆品。要避免让有刺激性的物质接触孩子的皮肤,禁止用肥皂和过烫的水清洗患处。平时要给小儿穿松软、宽大的棉织品或细软布料的内衣,避免穿化纤织物,而且内、外衣均要忌羊毛织物以及绒线衣衫。婴儿的尿布应勤洗勤换,勤换衣物和床单等生活用品,避免搔抓和摩擦;避免过度清洗皮肤,尤其是烫洗和过度使用肥

皂;注意保持适宜的环境温度,减少汗液的刺激;注意保持清洁的生活环境,不养宠物,减少如屋尘、螨、动物毛、花粉、真菌等变应原;应保持适宜的室温,因为室温过高会使湿疹的瘙痒感加重。

3. 恢复和保持皮肤屏障功能　纠正皮肤干燥。每日用温水沐浴1次,在增加湿度的同时还有利于减少渗出,去除痂皮。在沐浴后应即刻使用5%尿素霜、婴儿润肤剂或婴儿保湿剂,以保持皮肤的水合状态,保护屏障功能和减轻瘙痒症状。

（二）内服药物

1. 抗组胺药物　2岁以内患儿常因剧烈瘙痒而烦躁不安,影响睡眠和饮食,因此,治疗中应选择具有镇静作用的第一代抗组胺 H_1 受体类药物口服,如苯海拉明、氯苯那敏糖浆。2岁以上患儿宜选用无镇静作用的第二代抗 H_1 受体类药物口服,其中阿司咪唑(息斯敏)、特非那丁(敏迪)有心脏不良反应,不宜选用。可应用心脏不良反应少的药物如氯雷他定(开瑞坦糖浆、华畅),1～2岁每日2.5 mg,2岁以上儿童,体重<30 kg者每日5 mg,体重>30 kg者每日10 mg,均为每日1次口服,或用地氯雷他定、西替利嗪(仙特敏滴剂、贝分)等。第三代抗 H_1 受体类药物不良反应少,儿童应用安全,如非索非那定、去甲阿司咪唑、左旋西替利嗪。

2. 糖皮质激素　口服或静脉滴注常能迅速奏效,但此药停药后很快复发,长期应用易引起许多不良反应和有依赖性,故一般不常规应用。全身激素治疗仅用于常规治疗无效以及严重的全身湿疹患者。可短期口服泼尼松,每日1 mg/kg,病情好转后逐渐减量、停用。

3. 抗生素　仅用于因局部脓疱等感染伴有发热或白细胞升高的患儿。多为金黄色葡萄球菌感染,可应用青霉素、第二代头孢菌素口服或静脉滴注。

（三）外用药物

1. 急性期　无水疱、糜烂或渗出者,可选用洗剂如炉甘石洗剂、炉甘石呋喃西林洗剂,或糖皮质激素乳膏或凝胶。有糜烂但渗出不多者,可用氧化锌油剂。有大量糜烂渗出者,应选择冷湿敷,用3%硼酸溶液、0.1%盐酸小檗碱溶液、0.1%依沙吖啶溶液、0.1%呋喃西林、1∶5 000高锰酸钾溶液或蓝科肤宁湿敷20分钟,每日2～3次。如果创面渗出物过多,应勤换敷料。要注意湿敷的面积不能超过全身面积的1/3,以防着凉。室温过低时可将溶液加温后再湿敷。湿敷2～3日后皮损见轻,可外用40%氧化锌油、5%糠馏油或5%黑豆馏油,疑有细菌感染时外用依沙吖啶氧化锌油、1%氯霉素氧化锌油。有真菌感染者用2%咪康唑或1%益康唑。

2. 亚急性期　先外用糖皮质激素乳膏,如1%氢化可的松霜、0.1%丁酸氢化可的松霜(尤卓尔)、0.1%糠酸莫米松(艾洛松)或0.04%醋酸地塞米松霜。1周左右,皮损一旦消失,改用非激素类药物如0.1%依沙吖啶糊剂、氧化锌糊剂或苯海拉明霜。有糜烂渗出或疑有感染时,加用2%莫匹罗星软膏和2%咪康唑。

3. 慢性期　糖皮质激素软膏、硬膏、乳剂或酊剂等,可合用保湿剂及角质松解剂。糖皮质激素软膏可与非激素软膏交替使用。前者如尤卓尔、艾洛松,后者如

氟芬那酸丁酯软膏(布特)、5%乙氧苯柳胺软膏或苯海拉明霜。皮损肥厚者可加用角质松解剂 20%～40%尿素软膏、5%～10%水杨酸软膏,苔藓化明显可用 0.1%维 A 酸软膏。对慢性湿疹苔藓化显著者可用 50%松馏油软膏或 20%黑豆馏油软膏。严重患儿激素软膏治疗无效者,可应用 0.1%他克莫司软膏或 1%吡美莫司软膏。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察皮肤损害有无减轻好转。观察有无局部细菌感染迹象,如脓疱、脓性分泌物。有渗出性皮损时,易合并细菌、真菌感染,在外用激素类药物时,早期加用抗细菌或抗真菌药物有利于控制病情,但应避免长期使用。

2. 随访　急性湿疹在治疗后 1 周,亚急性湿疹在治疗后 1～2 周、慢性湿疹在治疗后 2～4 周复诊 1 次。评价疗效、病情变化、是否需进一步检查、评价依从性等。患湿疹时,尽量不作预防接种,以免发生不良反应。家长要避免婴儿在患病期间与患有单纯性疱疹的人接触,以免患儿并发卡波西水痘样疹。

【治疗经验与解析】

1. 外用糖皮质激素制剂是治疗湿疹的主要药物。初始治疗应根据皮损的性质选择合适强度的糖皮质激素。轻度湿疹者应用弱效糖皮质激素如氢化可的松、地塞米松乳膏;中度湿疹者应用中效糖皮质激素,如曲安奈德、糠酸莫米松等;重度肥厚性皮损应用强效糖皮质激素如哈西奈德、卤米松乳膏。儿童患者、面部及皮肤皱褶部位皮损应用弱效或中效糖皮质激素。但此类药膏不宜长期使用,一般不宜超过 2 周,因为外用过多会被婴儿皮肤吸收,造成局部皮肤色素沉着或轻度萎缩。研究发现湿疹病变处大多有金黄色葡萄球菌、真菌的定殖,因此主张局部联合应用抗生素和糖皮质类固醇治疗,前者包括 2%莫匹罗星软膏、2%咪康唑,或应用派瑞松(含硝酸益康唑和曲安奈德)。

2. 外用药物只能暂时缓解皮疹。应用激素类药物 1 周左右,皮疹消失,停用后再次出现。因此,去除过敏源、避免理化因素刺激是治疗的重点。引起婴幼儿湿疹的主要原因是食物过敏,包括乳品、母乳、牛奶及奶粉。母亲大量食用鱼、虾、牛奶、鸡蛋等高蛋白饮食,过敏源在胎儿期通过胎盘,在婴儿期特别是新生儿通过乳汁可将这些致敏原输入婴儿机体,引起变态反应。外界物理化学性刺激如日光、紫外线、寒冷、炎热、干燥、大量出汗、搔抓、摩擦以及各种动物皮毛、植物、化学物质等均可诱发湿疹,日常用品如香脂类化妆品、肥皂、人造纤维也可诱发湿疹。

3. 蛋白质水解配方奶粉有 3 种:① 适度(部分)水解配方奶粉中,蛋白的主要形式为小肽,降低了牛奶蛋白的抗原性,但还保留适量的抗原活性,仍可致敏。② 深度水解配方奶粉中,蛋白的主要形式是二肽和三肽,抗原活性更低。③ 游离氨基酸配方奶粉中,蛋白已消失,水解为氨基酸,无抗原性。因此,深度水解配方奶粉、游离氨基酸配方奶粉对婴儿湿疹有治疗作用。长期喂养以上 3 种蛋白质水解配方奶粉不影响生长发育,但也有的研究认为,喂养深度水解配方奶粉可造成第 1 年体重生长不足。游离氨基酸配方奶粉可促进生长发育,使生长障碍的患儿

恢复正常，但口味较难接受和价格昂贵等缺点，仅适宜短期食用3个月左右。近年来研究证实，出生立即应用适度(部分)水解配方奶粉可预防湿疹的发生。豆奶粉不宜作为牛奶过敏者的替代食品，因为10%～60%的牛奶过敏者对豆蛋白也过敏。

第十一节 荨麻疹

荨麻疹(urticaria)是由过敏源、物理因素等诱发的由皮肤、黏膜小血管扩张和通透性增加和局限性水肿反应为特征的变态反应性疾病。病程6周以内的为急性，持续6周以上的为慢性。儿童时期的荨麻疹多为急性荨麻疹，伴有全身性疾病的比成人少，日光性荨麻疹、胆碱性荨麻疹发病也比成人少。然而水源性荨麻疹较成人多见，这是因儿童喜欢玩水所致。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 可有过敏源、物理因素、昆虫叮咬等诱发原因。

2. 局部先有剧痒，随后发生风团，为圆形、长圆形、环状或不规则形状的红色、淡红色或正常皮色的片状隆起的皮疹，可相互融合成片，边缘红晕隆起，骤起骤没，此起彼伏，持续时间一般不超过24小时，愈后不遗留痕迹。自觉奇痒难耐，常因剧烈搔抓而留下血痂和抓痕。

3. 可伴手足、眼睑、口唇或面部水肿。可伴食欲不佳、恶心、呕吐、腹痛、腹泻，胸闷、气促、面色苍白、心率加速、血压下降等全身症状。部分患者做皮肤划痕试验可呈阳性反应。

具备上述第2项，伴或不伴第1或第3项，可诊断为荨麻疹。

（二）分型诊断

1. 急性荨麻疹　病程一般1～2周，最多不超过6周。发病急，症状重，部分可伴有全身症状。

2. 慢性荨麻疹　起病缓慢，反复发作，病程在6～8周以上、数月或数年。一般不伴有全身症状，急性发作时虽伴有全身症状，但多较轻微。

（三）特殊类型诊断

1. 人工荨麻疹　又叫皮肤划痕症。即用手指甲或钝器划其皮肤后，开始时出现条状红斑，随后在其周围发生红晕，最后可见明显的条状风团。有些人工荨麻疹的发生与应用青霉素有关，当停用该药，经一段时间后即可痊愈。

2. 蛋白胨性荨麻疹　因暴饮暴食如猪肉、海鲜等，或大量饮酒而引起发病。病情较急，皮疹表现为全身泛发风团，常伴头痛、乏力等症状，病程持续1～2日。

3. 寒冷性荨麻疹　在气温突然变冷或接触冰冷物质时诱发风团产生。① 获得性寒冷性荨麻疹：冰块试验呈阳性，即把冰块置于前臂处2分钟左右，局部皮肤

可出现风团。原发性者血清中无冷凝集素、冷溶血素和冷球蛋白。继发性者常与某些基础疾病如冷球蛋白血症、冷纤维蛋白原血症、冷溶血素症、梅毒、恶性骨髓肿瘤及结缔组织病有关。② 家族性寒冷性荨麻疹为常染色体显性遗传，自婴幼儿开始发病，可持续终生；冰块试验呈阴性。

4. 胆碱能性荨麻疹　精神紧张、机体受热或运动时可诱发皮损发生。风团损害小，1～3 mm，周边绕以红晕，可见到卫星状风团分布。奇痒无比，且常伴头痛、头晕、流涎、出汗等症状。病情可反复发作数月或数年。

5. 腹型荨麻疹　阵发性腹部绞痛，一般每次持续 15～30 分钟，可伴有恶心、呕吐、食欲不振。腹痛发生后的 24 小时内，先有全身瘙痒，之后全身散在的风团。

6. 光线性荨麻疹　皮肤受日光、紫外线或红外线照射数分钟后，局部迅速出现瘙痒性风团，可伴发畏寒、疲乏、肠痉挛及晕厥等全身症状。

7. 水源性荨麻疹　在接触水和汗水后，于毛孔周围出现细小、剧痒的风团。

8. 心脏性荨麻疹　在皮肤风团发生的同时，可伴有胸闷、心悸及心律不齐，心电图检查异常。皮疹消退后，以上临床表现也随之消失。

9. 血清病型荨麻疹　由异体血清、疫苗、药物引起，皮损以多环形风团为最常见。伴发热、关节痛及全身浅表淋巴结肿大。尿常规可异常，总补体下降，血沉一般正常。

10. 压力性荨麻疹　易发生于受压较重且持续时间较久的部位，以臀部和足部较为多见，损害呈局部、深在、疼痛性的水肿，可持续 8～12 小时。常伴发热、寒战、关节痛和白细胞总数稍增多。

【治疗方案】

（一）一般治疗　皮肤要保持清洁、干燥，预防继发感染。指甲要剪短，对于较大患儿应尽量说服其不要用手去抓痒。皮肤痒时可以涂一些止痒药物，例如炉甘石洗剂等。饮食方面要注意避免吃与起荨麻疹有关的食物，如鱼肝油、虾、鸡蛋和牛奶等，多吃青菜及碳水化合物类食品。

（二）病因治疗　荨麻疹的病因比较复杂，约半数以上病例找不到原因，详细询问病史、记日记、特异性 IgE 检测筛选变应原。如有明显的诱因应做去因治疗，如积极治疗细菌或病毒引起的呼吸道感染，但用药要慎重，不少抗生素也是过敏源。常见病因有以下几种：

1. 食物　婴儿以母乳、牛奶、奶制品喂养为主，可引发荨麻疹的原因多与牛奶及奶制品的添加剂有关。婴幼儿的辅食中，鸡蛋、肉松、鱼松、果汁、蔬菜、水果都可成为过敏的原因。学龄前期及学龄期儿童的食物过敏源包括果仁、鱼类、蟹、虾、花生、蛋、草莓、苹果、李子、柑橘、各种冷饮、饮料、巧克力等。

2. 感染　包括病毒、细菌、真菌、寄生虫等。最常见的是引起上呼吸道感染的病毒和金黄色葡萄球菌，尤其是败血症患者也常伴发荨麻疹。慢性念珠菌感染及肠道寄生虫偶可引起本病。

3. 药物　儿童常见的致敏药物有青霉素、解热镇痛类、头孢类、红霉素类及疫苗等。

4. 动物及植物　昆虫叮咬可引起荨麻疹，甚至休克。吸入花粉、粉尘、螨及宠物如猫和狗的皮毛也可致本病，并常伴有哮喘发作。

5. 物理因素　冷、热、日光、摩擦、振动和压力都可在某些个体中引起荨麻疹，如寒冷性荨麻疹、局部热荨麻疹、日光性荨麻疹、皮肤划痕症、振动性荨麻疹及压力性荨麻疹。

6. 精神因素　精神紧张可引起体内乙酰胆碱释放而形成荨麻疹。

7. 系统性疾病　过敏性紫癜、系统性红斑狼疮、淋巴瘤、传染性单核细胞增多症、内分泌紊乱等都可出现荨麻疹。

8. 遗传　家族性寒冷性荨麻疹为常染色体显性遗传病，Ⅰ型日光性荨麻疹为遗传性红细胞生成原性卟啉症的表现之一。

（三）内用药物

1. 急性荨麻疹　是自限性疾病，除抗组胺药外一般不需要用其他治疗。2 岁以内患儿常因剧烈瘙痒而烦躁不安，影响睡眠和饮食，因此，治疗中应选择具有镇静作用的第一代 H_1 受体拮抗剂口服，如苯海拉明糖浆，或用氯苯那敏，每日 0.35 mg/kg，分 3 口服。2 岁以上患儿宜选用无镇静作用的第二代 H_1 受体拮抗剂口服，其中阿司咪唑（息斯敏）、特非那丁（敏迪）有心脏不良反应，不宜选用。可应用心脏不良反应少的药物如氯雷他定（开瑞坦糖浆、华畅），1～2 岁每日 2.5 mg，2 岁以上儿童，体重＜30 kg 者每日 5 mg，体重＞30 kg 者每日 10 mg，均为每日 1 次口服，或用西替利嗪（仙特敏滴剂、贝分）；2 岁以上儿童，每次 5 mg，每日 1 次空腹口服，12 岁以上儿童，每次 10 mg，每日 1 次。第三代 H_1 受体拮抗剂不良反应少，儿童应用安全，如非索非那定、去甲阿司咪唑、左旋西替利嗪、乙氟利嗪。

严重荨麻疹或血管性水肿、伴有过敏性休克或喉头水肿及呼吸困难者，应立即皮下注射肾上腺素，每次 0.01 mg/kg，迅速吸氧，肌内注射异丙嗪，每次 0.5 mg/kg，2 岁以下慎用，并以氢化可的松每次 5～10 mg/kg、维生素 C 1～2 g 加入葡萄糖溶液中静滴。对于荨麻疹伴腹痛者，可在应用 H_1 受体拮抗剂的同时，应用 H_2 受体拮抗剂如西咪替丁，每日 20 mg/kg，分 2 次静脉滴注。

2. 慢性荨麻疹　应积极寻找病因，不宜使用糖皮质激素，一般以抗组胺药为主。选用两种不同类型的 H_1 受体拮抗剂配合应用，单独使用 H_1 受体拮抗剂疗效不佳者，可合并用 H_2 受体拮抗剂，如西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁。顽固性慢性荨麻疹可合用钙通道拮抗剂如硝苯地平口服。可根据病史提供的线索，结合皮肤试验、激发试验等的结果，用相应抗原进行脱敏治疗。严重的慢性荨麻疹、难治性自身免疫性荨麻疹可用静脉用免疫球蛋白、人胎盘脂多糖、卡介菌核糖核酸等免疫调节剂或血浆置换疗法。

3. 特殊类型荨麻疹　常选用兼有抗 5 -羟色胺、抗乙酰胆碱能作用的药物。

赛庚啶是寒冷性荨麻疹的首选药物，每次 0.1 mg/kg，每日 3 次口服。胆碱能性荨麻疹可应用山莨菪碱(654－2)，每次 0.2 mg/kg，每日 3 次口服。单纯性皮肤划痕症一般无需治疗，对于有症状的皮肤划痕症，可采用西替利嗪，亦可联合应用 H_1 受体阻断药和 H_2 受体阻断药，可显著提高疗效。血清病型荨麻疹、压力性荨麻疹常需要口服糖皮质激素，泼尼松每日 0.5 mg/kg，早晨顿服。用防晒剂是预防光线性荨麻疹的有效方法。

（四）外用药物　夏季可选用止痒液 1%薄荷酯、炉甘石洗剂等，冬季则选具有止痒作用的乳剂，如氟芬那酸丁酯软膏(布特)、苯海拉明霜。

【疗效观察与随访】

1. 对于急性荨麻疹可在初诊后 1 周随访，以监测疾病的过程，对于慢性荨麻疹如没有找到病因，需在随访时定期重新评价诱发因素。

2. 慢性荨麻疹的抗组胺药物给药时间，一般应根据风团发生的时间予以调整。例如晨起较多，则临睡前应给予稍大剂量；若临睡时多，则晚饭后给以稍大剂量。风团控制后，可持续再服药月余，并逐渐减量。一种抗组胺药物无效时，可 2～3 种联合，并交替使用。

【治疗经验与解析】

1. 消除刺激因素在荨麻疹的治疗中至关重要，消除有关因素后荨麻疹有时会自然消退；相反，重新暴露有关病因因素，荨麻疹会复发。

2. 儿童不宜用酮替芬，可引起嗜睡、头晕，上课注意力不集中，学习成绩下降。也不宜使用有嗜睡作用、心脏毒性的抗组胺药。

第十二节　渗出性多形性红斑

渗出性多形性红斑(erythema multiforme exudativum)，是由感染、药物等诱发的累及皮肤血管、重症者累及内脏的急性非化脓性变态反应性炎性疾病。本病好发于儿童，常见的年龄为 10～30 岁，以皮肤黏膜多种损害表现为特征，重症者称为斯-琼(Stevens-Johnson)综合征。过敏源可为支原体、病毒(主要为单纯疱疹病毒)、细菌、真菌、药物(磺胺药、青霉素、红霉素、头孢类、抗惊厥药物、镇静剂)及食物等。约半数病例在发病前 1～3 周有原发感染的病史或服用药物史，感染引起发病的潜伏期较药物引起发病的潜伏期长。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 特征性的皮疹，包括靶样斑丘疹、斑丘疹、风团、结节、水疱、紫癜等。
2. 伴有两处或两处以上的黏膜损害。
3. 大疱形成和表皮脱落达 10%～20%的体表面积。
4. 伴有明确肝、肾功能等内脏器官损害。

具备上述第1项，同时具备第2～4项中一项者，可诊断为渗出性多形性红斑。

（二）分型诊断

1. 斑疹-丘疹型　前驱症状不明显。皮疹以红斑与丘疹为主。初起为红斑或荨麻疹样斑块，椭圆形或圆形，然后离心性地向外增大，直径2 mm～2 cm，可散在或呈融合，典型皮疹为靶样或虹膜样斑丘疹：外圈为红色，内圈为淡色，中心稍凹陷，呈暗紫色或水疱。每个皮损在同一位置至少保持7日，常常2～3周。此外尚可见多样化皮疹，如斑疹、丘疹、荨麻疹和疱疹。皮疹对称分布于四肢远端伸侧。

2. 水疱-大疱型　前驱症状有低热或中等度发热、头痛、咽痛、乏力、关节痛、腹痛、腹泻等。皮疹以水疱、大疱为主。在红斑的基础上出现大疱、血疱。口腔黏膜、外阴黏膜充血、糜烂、水疱。眼结膜炎。

3. 严重型　即斯-琼(Stevens-Johnson)综合征。突然起病，高热、头痛、乏力、口腔和咽部肿痛。可伴发肺炎、消化道出血、关节炎、心肌炎、脑水肿、肝肾损害。全身症状严重，短期内可进入衰竭状态。皮疹以水肿性红斑、水疱、大疱性损害为主，易糜烂结痂，可广泛分布于全身。黏膜广泛性严重受累，包括唇、口腔、鼻、咽、眼、尿道、肛门、呼吸道等处黏膜，出现大疱、糜烂出血或溃疡，尤以口唇炎及结膜炎更常见且严重。

【治疗方案】

（一）轻型(斑疹-丘疹型与水疱-大疱型)

1. 一般治疗　停止服用致病药物，对于单纯疱疹病毒相关的渗出性多形性红斑，可每日口服阿昔洛韦20 mg/kg，6个月。对于细菌感染所致者，应用相应抗生素。支持疗法包括加强护理，做好消毒隔离，注意皮肤、口腔、眼部的卫生，预防继发感染，保证液量及热卡。

2. 内用药物　口服抗组胺药如氯雷他定，1～2岁每日2.5 mg，2岁以上儿童，体重＜30 kg者每日5 mg，体重＞30 kg者每日10 mg，均为每日1次口服，或用西替利嗪，2岁以上儿童，每次5 mg，每日1次口服，12岁以上儿童，每次10 mg，每日1次。也可应用葡萄糖酸钙、维生素C。伴发热、头痛者，应用对乙酰氨基酚，每4～6小时1次，每次15 mg/kg。全身症状较重或皮损较重者，在排除单纯疱疹病毒感染后，可口服泼尼松，每日1 mg/kg，分3次口服。

3. 外用药物　红斑丘疹可外用炉甘石洗剂、0.1%丁酸氢化可的松霜(尤卓尔)、0.1%糠酸莫米松(艾洛松)或0.04%醋酸地塞米松霜。有糜烂渗出可用3%硼酸液或0.1%依沙吖啶液湿敷，外用抗生素霜剂。

（二）斯-琼(Stevens-Johnson)综合征

1. 一般治疗　同轻型。加强全身的支持治疗，注意补充液体、钾、钠、氯和能量，以纠正电解质紊乱。积极抗感染治疗，定期做皮肤水疱液和血培养，密切观察有无感染。加强皮肤黏膜的护理。如果患儿有大面积的皮肤破溃，应进入烧伤病房或重症监护病房。床单、衣服每日高温消毒，空气每日紫外线消毒，以减少感染

的发生。

2. 内用药物　应用广谱抗生素防治感染。免疫球蛋白每日 400 mg/kg 静脉滴注，用 3～5 日。静脉滴注甲泼尼龙每日 1～2 mg/ kg，病情好转后改用泼尼松，每日 1～2 mg/ kg，分 3 次口服，后逐渐停用，总疗程不超过 1 个月。危重者应用甲泼尼龙冲击治疗，每日 20～30 mg/kg，连用 3～5 日，热退后，改为地塞米松每日 0.2～0.3 mg/kg 维持，逐渐减量至停用。如果发病原因与病毒感染密切相关时，应慎重应用糖皮质激素，如单纯疱疹病毒感染所致者，不宜应用糖皮质激素。复方甘草酸苷注射液，剂量为每日 2～3 ml/kg，加 10%葡萄糖 50～100 ml 静脉滴注。

3. 外用药物　局部创面要用 3%硼酸液或 0.1%依沙吖啶液或氯己定冷湿敷，大的水疱可用注射针头挑破，涂布红霉素软膏加烧伤湿润膏。口腔黏膜糜烂者，用漱口水漱口后，涂布十六角蒙脱石（思密达）。结膜炎者应用糖皮质激素滴眼液如妥布霉素地塞米松滴眼液，以及红霉素眼膏等治疗。

【疗效观察与随访】

1. 治疗后观察体温、全身中毒症状、皮疹、水疱和内脏器官功能等。

2. 轻症者经过 1～2 周皮疹消退，有时可见色素沉着，无其他异常。黏膜损害较重者，需经数月恢复。Stevens - Johnson 综合征可发生内脏损害，病程 3～6 周。可伴发严重性卡他性或化脓性结合膜炎、角膜穿孔、前色素层炎或全眼球炎，10%可失明。若内脏受累严重时可导致死亡，病死率 5%～15%，主要死于肺部炎症与肾衰竭。

【治疗经验与解析】

1. Stevens - Johnson 综合征的治疗中，糖皮质激素的使用尚有争议。有学者认为，使用大剂量糖皮质激素对病情作用不大，还可诱发继发感染和败血症，有报道认为，使用糖皮质激素增加了该病的发病率和死亡率。也有相反的报道认为，在预防感染情况下使用大剂量糖皮质激素，无继发感染。因此，有学者主张及早应用大剂量糖皮质激素冲击治疗，可迅速改善中毒症状，控制病情，缩短病程，减少后遗症的发生。

2. 免疫球蛋白可以抑制免疫反应，也有助于防止继发感染。早期用大剂量免疫球蛋白合用糖皮质激素冲击 2～3 日，与单独使用糖皮质激素相比，可缩短疗程和早期控制疾病的进展，减少并发症的发生。

第十三节　赖特综合征

赖特综合征（Reiter syndrome）是与感染、遗传因素有关的以关节炎、尿道炎和结膜炎三联征为临床特征的一种特殊临床类型的反应性关节炎。本病主要见于男性，常在肠道细菌感染 1～4 周后发病，首发症状以尿道炎多见，其次为结膜炎和关节炎。可伴发热、溢脓性皮肤角化症、口腔溃疡、心肌炎、多发性周围神经炎、

脑膜脑炎、白细胞增高、血沉增快、C反应蛋白升高、HLA-B27检测阳性。

【诊断标准】 引自中华医学会风湿病学分会2004年《赖特综合征诊治指南》。

1. 具备典型的急性关节炎、非淋球菌性尿道炎和结膜炎三联征者可确诊，但各种表现常常可在不同时期出现，诊断有时需要数月时间。

2. 对不具备典型三联征者，用1996年Kingsley与Sieper的反应性关节炎的分类标准：

（1）典型外周关节炎：下肢为主的非对称性少关节炎。

（2）前驱感染的证据：① 如果4周前有临床典型的腹泻或尿道炎，则实验室证据可有可无；② 如果缺乏感染的临床证据，必须有感染的实验室证据。

（3）排除引起单一或少关节炎的其他原因，如其他脊柱关节病、感染性关节炎、莱姆病及链球菌反应性关节炎。

（4）HLA-B27阳性、赖特综合征的关节外表现（如结膜炎、虹膜炎、皮肤、心脏与神经系统病变等），或典型脊柱关节病的临床表现（如炎性下腰痛、交替性臀区疼痛、肌腱端炎或虹膜炎）不是反应性关节炎确诊必须具备的条件。

【治疗方案】

（一）一般治疗　口腔与生殖器黏膜溃疡多能自发缓解无需治疗。急性关节炎可卧床休息，但应避免固定关节夹板以免引起纤维强直和肌肉萎缩。当急性炎症症状缓解后，应尽早开始关节功能锻炼和肌力增强活动，包括主动和被动伸展关节。

（二）药物治疗

1. 非甾体类抗炎药　是本病治疗的首选，剂量和方案可参照“幼年特发性关节炎”用药。

2. 抗生素　急性期患者给予抗生素治疗。常用的药物为广谱抗生素，疗程1个月。对于非淋球菌（衣原体或支原体）感染的尿道炎可用大环内酯类抗生素治疗。罗红霉素每次3～5 mg/kg，每日2次，口服7～14日。

3. 糖皮质激素　严重的、有残疾的多关节炎和多个附着点炎需用糖皮质激素。

（1）全身用药：泼尼松每日1～2 mg/kg，早晨1次顿服，2～3周后开始减量。严重者可以用3日静脉甲泼尼龙冲击疗法，第1日15～30 mg/kg静脉滴注，总量不超过1 g，第2、第3日分别减少剂量至第1日的75%和50%，根据临床反应，该方案每隔4周可重复1次，一般不超过3个月。

（2）局部用药：溢脓性皮肤角化症可外用糖皮质激素如尤卓尔、艾洛松，以及角质溶解剂如10%尿素。眼部病变可应用糖皮质激素滴眼液如妥布霉素地塞米松滴眼液，以及阿托品类滴眼液。

4. 免疫抑制剂　难治性关节炎和附着点炎，可加用柳氮磺胺吡啶，剂量为每日30～50 mg/kg，青少年最大剂量不超过每日1.5～2 g，治疗3～6个月后大多数

患者能进入缓解，缓解后继续用原剂量，再用 3～6 个月，以避免复发。该药对虹膜炎和溢脓性皮肤角化症也有效。重症的赖特综合征可试用甲氨蝶呤和硫唑嘌呤等免疫抑制剂。甲氨蝶呤每次 10 mg/m^2，每周 1 次口服或肌内注射。硫唑嘌呤每日 1～2 mg/kg，分 3 次口服，用 8～12 周。环孢素 A 用于对激素和其他免疫抑制剂治疗无效的患者，每日 5 mg/kg，服用 8～12 周。也可选用英夫利昔单抗。反应性关节炎用甲氨蝶呤每次 7.5～15 mg，每周 1 次口服或肌内注射。甲氨蝶呤对虹膜炎和溢脓性皮肤角化症效果较好。

【疗效观察与随访】

1. 治疗中观察体温、尿道、眼部和关节症状的变化。治疗中观察药物不良反应。柳氮磺胺吡啶不良反应的发生率是 10%～20%，主要包括消化不良、门冬氨酸氨基转移酶和丙氨酸氨基转移酶的轻度和短暂增加。如出现很少见的严重毒性反应，则需停药。

2. 由于该病为自限性，病程持续 3～6 个月后症状消退，关节炎、皮肤和黏膜病变消失不留痕迹，血沉和 C 反应蛋白恢复正常。许多患者一旦出现缓解就可停用非甾体类抗炎药。大部分患儿仅有一次单关节炎或少关节炎，少数表现为反复发作的少关节炎、多关节炎和附着点炎，这些患者中部分会缓解，但多数会演变成脊椎关节病和骶髂关节炎。

3. 起病时关节受累的数目、发热和贫血等全身症状，以及一定时期内疾病活动发作的次数影响最终预后。触发本病的病原体的种类对预后也有影响，例如，衣原体和耶尔森菌所触发的反应性关节炎，较志贺杆菌或沙门菌感染后的关节炎要轻。

【治疗经验与解析】 附着点炎对糖皮质激素反应较差，需用的剂量较通常的大，疗程较长，经过几周的治疗，发热、疲劳和贫血会逐渐消失，C 反应蛋白和血沉会好转。对于儿科的赖特综合征患者，糖皮质激素减量和撤药通常较容易。

第十四节 贝赫切特病

贝赫切特疾(Behcet's disease，白塞病)，又称为眼-口-生殖器综合征，是与感染因素、遗传因素有关的以反复口腔溃疡、生殖器溃疡、虹膜炎或葡萄膜炎为特征的多系统变态反应性疾病。口腔溃疡常为首发症状，6 个月至 3 年内发生生殖器溃疡，眼部病变发生较晚。其他症状有皮肤、关节、神经、血管和胃肠道表现。特别有诊断价值的皮肤体征是结节红斑样皮损和对微小创伤如针刺后的炎症反应。针刺反应阳性是用无菌针头皮内刺人，或在静脉穿刺部位，在 24～48 小时局部出现毛囊炎或脓疱为阳性。

【诊断标准】 引自 1989 年国际白塞病研究小组制定的诊断标准。

1. 反复口腔溃疡 每年发作至少 3 次。

2. 反复外阴溃疡。

3. 眼部病变　前或后葡萄膜炎，视网膜血管炎，玻璃体混浊等。

4. 皮肤病变　结节性红斑，毛囊炎，脓性皮疹，痤疮样皮疹。

5. 针刺反应阳性。

具备上述第1项，同时具备第2～5项中任意2项，可诊断为白塞病。

【治疗方案】

（一）一般治疗　急性活动期，应卧床休息。发作间歇期应注意预防复发，如控制口、咽部感染，避免进食刺激性食物。

（二）外用药物　口腔溃疡可局部用冰硼散、锡类散、思密达等，坏死性口腔溃疡可外用甲硝唑贴片、2%利多卡因凝胶缓解疼痛。生殖器溃疡用1∶5 000高锰酸钾清洗后加用抗生素软膏如百多邦软膏，或外用糖皮质激素如艾洛松软膏；眼结膜炎、角膜炎可应用糖皮质激素眼膏或滴眼液如妥布霉素地塞米松滴眼液，眼色素膜炎须应用阿托品类散瞳剂以防止炎症后粘连，重症眼炎者可在球结膜下注射肾上腺皮质激素。

（三）内用药物

1. 非甾体抗炎药　常用药物有布洛芬、萘普生、双氯酚酸钠或COX－2选择性抑制剂。萘普生每日10～15 mg/kg，分2次餐后口服。反复发生生殖器溃疡者可口服双氯芬酸钠片每日1～3 mg/kg，症状控制后减半量，维持3个月。

2. 糖皮质激素　在溃疡的急性阶段，短疗程的口服泼尼松，每日1～2 mg/kg可使溃疡快速缓解。以后根据病情减至每日或隔日0.2 mg/kg。重症患者如严重眼炎、中枢神经系统病变、严重血管炎等的患者可考虑采用静脉应用大剂量甲泼尼龙冲击，根据疾病的严重性，每日10～20 mg/kg静脉滴注，3～5日为1个疗程，与免疫抑制剂联合应用效果更好。

3. 沙利度胺(反应停)　为抗麻风药。用于治疗严重的口腔、生殖器溃疡，4～8周内显著改善症状。有多个方案，第一个是从小剂量开始，第1周剂量按每日0.5 mg/kg，每晚睡前顿服，第2周按每日1.0 mg/kg，每晚睡前顿服，第3周按每日1.5 mg/kg，每日早晚2次口服，疗程6个月。另一个方案是青少年起始剂量为每日50 mg，如有效，则降至每次50 mg，每周2次。第三种方案是起始剂量为最大每日口服1 mg/kg，然后逐渐减量至每次1 mg/kg，每周2次，或者隔日1次。小剂量的沙利度胺对皮肤黏膜病灶有效，但长期应用可导致多发性神经病。

4. 柳氮磺胺吡啶　可用于肠道白塞病或关节炎者，剂量为每日30～50 mg/kg，青少年最大剂量不超过每日1.5～2 g，应注意药物的不良反应。

5. 干扰素α　治疗口腔损害、皮肤病及关节症状有一定疗效，也可用于眼部病变的急性期治疗，每次100万～300万U，每周3次皮下注射，共8周。

6. 免疫抑制剂　用于重要脏器损害时，常与糖皮质激素联用。此类药物不良反应较大，用药时应注意严密监测。

(1) 秋水仙碱：对关节病变、结节红斑、口腔和生殖器溃疡、眼色素膜炎均有一

定的治疗作用。对儿童疗效优于成人。用于年长儿，每日 0.5～1 mg，分 2 次口服，4～6 周后病情控制，减半量维持，疗程 4～12 个月。不良反应较大，应注意肝肾损害、粒细胞减少等反应。

（2）苯丁酸氮芥：用于治疗视网膜、中枢神经系统及血管病变。每日 0.1 mg/kg，口服数月直至病情控制至稳定，然后逐渐减量至小剂量维持。病情完全缓解半年后可考虑停药。眼损害应考虑用药 2～3 年以上，以免复发。用药期间，应定期眼科就诊检查。不良反应有骨髓抑制、继发感染。

（3）硫唑嘌呤：是严重葡萄膜炎首选药物之一，用量为每日 2～2.5 mg/kg 口服。可抑制口腔、眼部病变和关节炎，但停药后容易复发。可与其他免疫抑制剂联合使用。使用期间应定期复查血常规和肝功能等。

（4）甲氨蝶呤：用于治疗神经系统、皮肤黏膜等病变。每周 1 次口服或静脉推注用药，每次 10 mg/m^2。病情缓解后可长期小剂量服用。不良反应有骨髓抑制、肝损害及消化道症状等。应定期检查血常规和肝功能等。

（5）环磷酰胺：在急性中枢神经系统损害或肺血管炎、眼炎时，与泼尼松联合使用，可大剂量静脉冲击治疗，每次用量 0.5～0.75 g/m^2，每 3～4 周 1 次静脉滴注。使用时嘱患者大量饮水，以避免出血性膀胱炎的发生，注意消化道及白细胞减少等不良反应。

（6）环孢素 A：对其他免疫抑制剂疗效不佳的眼白塞病效果较好。剂量为每日 3～5 mg/kg 口服。疗程 4～12 个月。应用时注意监测血压和肝肾功能，避免不良反应。该药可与糖皮质激素联合使用，治疗影响视力的葡萄膜炎。

7. 其他药物　肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体英夫利昔单抗，用于治疗复发性葡萄膜炎已有报道，仍需临床进一步观察。雷公藤制剂对口腔溃疡、皮下结节、关节病、眼炎有肯定疗效，对肠道症状疗效较差。抗血小板药物如阿司匹林、潘生丁及抗纤维蛋白疗法如尿激酶、链激酶亦可用于治疗血栓疾病，但不宜骤然停药，以免反跳。如患者有结核病或有结核病史，结核菌素试验皮试强阳性，可试行抗结核治疗。

（四）手术治疗　重症肠白塞病并发肠穿孔时可行手术治疗，但肠白塞病术后复发率可高达 50%。复发与手术方式及原发部位无关，故选择手术时应慎重。血管病变如动静脉阻塞、动脉瘤可采用介入治疗。眼失明伴持续疼痛者可手术摘除。手术后应继续应用免疫抑制剂治疗可减少复发。

【疗效观察与随访】

1. 治疗中观察口腔溃疡、生殖器溃疡、眼部病变、皮肤损害、关节炎、神经系统损害、血管病变、消化道病变等变化。观察药物不良反应。

2. 白塞病病程长，易复发，起病年龄早、男性患儿病程长，有眼和中枢神经系统表现的极易致残，未治疗的患者失明率 65%。仅表现为反复口腔黏膜病变的小年龄患儿，到青春期可能会出现生殖器溃疡和胃肠道病变。潜在的致死性病变有

供应中枢神经系统和心脏的动脉的闭塞或动脉瘤、肺出血和肠穿孔，有研究报道65个小儿白塞病，死亡率是3%。

【治疗经验与解析】

1. 对本病的治疗无统一的治疗方案。糖皮质激素可控制本病的急性炎症反应，但长期应用仍不能控制其复发，且有不良反应。与免疫抑制剂联合应用，可抑制复发。

2. 硫唑嘌呤与干扰素-α或甲氨蝶呤联合应用可治疗严重的葡萄膜炎。在治疗该病各器官病变时，包括全葡萄膜炎，可选用英夫利昔单抗(Infliximab)。

第十五节　干燥综合征

干燥综合征(Sjögren syndrome)是与遗传、EB病毒等感染、雌激素等有关的主要累及外分泌腺体的慢性炎症性自身免疫性疾病。本病主要见于女性。临床上除有涎腺和泪腺受损、功能下降而出现口干、眼干外，尚有其他外分泌腺及腺体外其他器官的受累而出现多系统损害的症状，其血清中有多种自身抗体和高免疫球蛋白血症。单独出现的干燥综合征称原发性干燥综合征，在儿童少见，儿童时期可见继发性干燥综合征，伴有或先于系统性红斑狼疮、混合性结缔组织病或幼年特发性关节炎等其他结缔组织疾病。母亲的干燥综合征可使其新生儿出现新生儿狼疮综合征。

【诊断标准】　引自2004年中华医学会风湿病学分会《干燥综合征诊断标准》。

1. 口腔症状　符合3项中1项或1项以上：① 每日感觉口干持续3个月以上；② 成年后腮腺反复或持续肿大；③ 吞咽干性食物时需用水帮助。

2. 眼部症状　符合3项中有1项或1项以上：① 每日感到不能忍受的眼干持续3个月以上；② 有反复的砂子进眼或砂磨感觉；③ 每日需用人工泪液3次或3次以上。

3. 眼部体征　下述检查任1项或1项以上阳性：① Schirmer试验(+)(≤5 mm/5 min)；② 角膜染色(+)(≥4 van Bijsterveld计分法)。

4. 组织学检查　下唇腺病理示淋巴细胞灶≥1(指4 mm^2组织内至少有50个淋巴细胞聚集于唇腺间质者为一灶)。

5. 唾液腺受损　下述检查任1项或1项以上阳性：① 唾液流率(+)(≤1.5 ml/15 min)；② 腮腺造影(+)；③ 唾液腺同位素检查(+)。

6. 自身抗体　抗SSA/Ro或抗SSB/La(+)(双扩散法)。

无任何潜在疾病的情况下，具备以下两条则可诊断原发性干燥综合征：① 符合上述4项或4项以上，但必须含有第4项(组织学检查)和(或)第6项(自身抗体)；② 符合上述第3～6项中任3项。

患者有潜在的疾病如任一结缔组织病的情况下，符合上述第1～2项中任1

项,同时符合条目第3～6项中任2项,可诊断为继发性干燥综合征。

诊断时必须除外颈头面部放疗史、丙肝病毒感染、艾滋病、淋巴瘤、结节病、移植物抗宿主病、抗乙酰胆碱药的应用如阿托品、山莨菪碱、溴丙胺太林、颠茄等。

【治疗方案】

（一）一般治疗　避免疲劳,保持充足的睡眠。保持环境的湿度。清洁口腔,勤漱口,每日刷牙2次,减少龋齿和口腔继发感染,鼻腔用生理盐水冲洗。大量饮水,避免抗胆碱能药、抗组胺药和利尿剂,以避免加重口、眼部干燥。慢性腮腺肿大禁用手术治疗。

（二）外用药物

1. 口腔用药　口腔内滴入酸柠檬汁或1%～2%枸橼酸液,以刺激涎腺中尚未破坏的腺体分泌,改善口干症状。用2%甲基纤维素生理盐水在饭前涂布口腔黏膜,或1%毛果云香碱每次8滴涂于口腔黏膜。

2. 眼部用药　可给以人工泪液如0.5%～1%甲基纤维素生理盐水、1%甲基纤维素氯霉素液、Lock溶液、硫酸软骨素液等滴眼,每日4～5次,以减轻眼干症状,并预防角膜损伤。0.5%～2%可的松滴眼液也可用于保护角膜。角膜糜烂、溃疡可用金霉素眼膏、红霉素眼膏。

3. 皮肤用药　20%尿素霜、艾洛松软膏、10%硼酸软膏可用于皮肤干燥、血管炎性皮损。

（三）内用药物

1. 非甾体类抗炎药　用于肌肉、关节痛者。可参见“幼年特发性关节炎”一节。非甾体类抗炎药能减少唾液的流量和减少食管的蠕动,需注意这类药有潜在的加重吞咽困难的不良反应。

2. 钾制剂　纠正低钾血症的麻痹发作可根据血钾水平采用静脉补充氯化钾,待病情平稳后改口服氯化钾口服液或氯化钾片(补达秀),有的患者需终身服用,以防低血钾再次发生。多数患者低血钾纠正后尚可正常生活和工作。

3. 溴苄环己胺(必嗽平)　增加支气管分泌,减低唾液黏稠度,可缓解口眼干燥。每次8 mg,每日3次。

4. 羟氯喹　用于有肌肉、骨骼、全身症状以及非血管炎性皮肤病变者,可使腮腺肿胀减轻,改善干燥的症状和体征,使IgG、血沉、抗核抗体和类风湿因子等好转。剂量为每日5～6 mg/kg,一次顿服。每日最大量<200 mg。应定期检测血常规,注意白细胞减少。

5. 糖皮质激素　用于合并神经系统病变、肾小球肾炎、肺间质性病变、肝脏损害、血细胞低下尤其是血小板低下、肌炎等的患者,剂量和用法与其他结缔组织病的治疗相同。干燥综合征的肾小球肾炎的主要治疗方法是用泼尼松龙口服,每日0.5～1 mg/kg,根据临床情况调整剂量。如对泼尼松龙耐药,可用环磷酰胺静脉冲击疗法,每月1次,每次0.5～0.75 g/m^2,需注意该药的不良反应如骨髓抑制、

不育和致肿瘤作用。急性腮腺肿大也可短期应用糖皮质激素。

6. 免疫抑制剂 对于病情进展迅速者可合用免疫抑制剂如环磷酰胺、硫唑嘌呤等。剂量和用法与其他结缔组织病的治疗相同。肺部疾病可联用糖皮质激素与硫唑嘌呤，泼尼松龙每日 1 mg/kg，硫唑嘌呤每日 2 mg/kg 口服，长期随访疗效肯定。对多关节炎的患者，可用甲氨蝶呤每周 1 次口服，每次 0.2 mg/kg。对肝脏损害的患者，也需要用泼尼松以及硫唑嘌呤。

7. 胸腺素 每次 4 mg，隔日 1 次肌内注射，疗程 3 个月，有较好疗效。

【疗效观察与随访】

1. 干燥性角结膜炎可并发角膜溃疡、角膜瘢痕、细菌性角膜炎和眼睑感染，所以需要在眼科连续随访与治疗。腮腺或其他主要唾液腺的肿大通常无症状，为自限性，但如持续增大，需仔细随访，排除细菌感染和淋巴瘤。需到口腔科随访，做常规牙科护理和预防性牙科治疗。

2. 本病预后较好，有内脏损害者经恰当治疗后大多可以控制病情达到缓解，但停止治疗又可复发。原发性干燥综合征的小气道受累在该病的早期就可出现，但大部分患者呈现慢性和非进行性的过程。

3. 伴有内脏损害如进行性肺纤维化、中枢神经病变、肾小球受损伴肾功能不全、恶性淋巴瘤者预后较差，其余系统损害者经恰当治疗大多病情缓解，甚至可以恢复日常生活和工作。痴呆表现经免疫抑制治疗可恢复。

【治疗经验与解析】

1. 本病目前尚无根治方法，不能治愈。主要是采取措施改善症状，控制和延缓因免疫反应而引起的组织器官损害的进展，以及治疗继发性感染。

2. 中枢神经系统受累的干燥综合征的患者，不需要特别治疗。对磁共振或脑脊液等检查发现有活动征象或进展明显的患者，则需积极治疗，先用糖皮质激素冲击治疗，然后用环磷酰胺静脉冲击治疗。也可用其他免疫抑制治疗，如甲氨蝶呤、环孢素 A 或静脉免疫球蛋白。

3. 干燥综合征的患者用细胞毒性药物，可使淋巴瘤出现的机会增加 100 倍。预测干燥综合征可能出现淋巴瘤的标记为紫癜、混合性单抗冷球蛋白血症和补体 C4 水平减低。出现恶性淋巴瘤者宜及时地进行联合化疗，参见“非霍奇金淋巴瘤”一节。

（周国平 吴升华）

第十六节 亚急性坏死性淋巴结炎

亚急性坏死性淋巴结炎（subacute necrotizing lymphadenitis）又称为组织细胞坏死性淋巴结炎、Kikuchi-Fujimoto 病，是以发热、淋巴结肿大、白细胞下降为主要特征的良性非肿瘤性淋巴结肿大性疾病。本病发病机制可能为病毒等感染诱发的自身免疫反应，发病前 5～7 日可有咽炎、腮腺炎、上感、眼结膜炎等病史。患者

可检出多种自身抗体，少数患者可转化为系统性红斑狼疮。本病多见于学龄儿童，男性多见，发病季节不明显，主要分布于冬春季及初夏，有自限性，可复发。

【诊断标准】

1. 临床表现 ① 淋巴结肿大：全身浅表淋巴结均可发生，以颈部为著，伴或不伴疼痛，部分可有粘连、融合。② 发热：呈稽留热、弛张热或不规则中高热，多持续 2～6 周。抗生素治疗无效。③ 肝脾轻度肿大。④ 皮疹：多形性、一过性充血性斑丘疹。⑤ 其他：头痛、腹痛、心悸、胸闷、黄疸、乏力、消瘦、关节肿痛、皮肤水肿等。可引起多脏器损害。

2. 实验室检查 ① 白细胞降低，中性粒细胞比例及绝对值多下降。② 贫血、血沉增快、C 反应蛋白阴性或稍升高、肝功能和心肌酶谱异常。③ 结核菌素试验多为阴性，细菌学检查多为阴性，可检出病毒 IgM 或 DNA，多种自身抗体阳性。

3. 淋巴结活检 ① 淋巴结包膜完整，淋巴结结构大部分破坏，广泛凝固性坏死，淋巴细胞变性、坏死，并可见散在免疫母细胞。② 组织细胞增生，部分组织细胞吞噬核碎片。③ 无中性粒细胞浸润。

具备上述临床表现和实验室检查的部分或全部，同时具备淋巴结病理特征，排除恶性淋巴瘤、传染性单核细胞增多症、系统性红斑狼疮、川崎病、幼年特发性关节炎全身型等，可诊断本病。

【治疗方案】

（一）一般治疗 发热期间注意休息，加强营养。对确诊有病毒等现症感染者可给予相应的抗病毒、细菌等治疗，如 EB 病毒、巨细胞病毒、疱疹病毒、人类细小病毒 B19、柯萨奇病毒、链球菌、伤寒和副伤寒杆菌、支原体及结核杆菌、布鲁菌及弓形虫等。对发热、肝功能异常、心肌损害、肾脏病变、神经系统病变等表现者，给予相应的对症处理。

（二）药物治疗

1. 糖皮质激素 口服泼尼松，每日 1～2 mg/kg，多在 1 周内体温降至正常，2～4周内淋巴结明显减小，病情缓解；疗程一般在 4 周以上，根据病情和实验室检查结果逐渐减量维持、停药。少数患者在治疗 2 个月体温才下降。

2. 非甾体抗炎药 多在泼尼松应用效果差时加用。可口服布洛芬混悬液，用于＞6 个月患儿，每次 5～10 mg/kg，每日 3 次。也可应用其他非甾体抗炎药。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容 治疗中观察发热、淋巴结肿大、肝脾大、皮疹等表现的消退情况。复查白细胞计数、血沉，白细胞计数下降和血沉增快可作为本病活动性的动态指标。有肝功能损害者复查肝功能。

2. 预后 本病病程 1～3 个月，少部分轻症患者不治疗可自发性缓解。极少数严重的有多脏器功能障碍的患者预后较差，死于灶性心肌坏死或肺出血等。大多数患者经过泼尼松治疗预后较好，3%～30%患者在数月至数年后复发，可能与



过早停药有关。少数患者在数年后转化为系统性红斑狼疮。因此，需长期随访，对抗 DNA 抗体等自身抗体阳性者尤需注意随访。

【治疗经验与解析】 患儿以发热、颈淋巴结肿大而就诊，部分患者检查有 EB 病毒等感染的证据，给予抗病毒治疗或抗生素治疗 2 周以上无效，应考虑本病的可能。淋巴结活检是确诊的唯一依据。给予泼尼松口服后较快见效，支持本病诊断。

（吴升华　廖培元）

第五章

感染性疾病

第一节　甲型 H_1N_1 流行性感冒

流行性感冒(influenza)简称流感，是由流行性感冒病毒引起的急性呼吸道传染病，临床表现为骤然发病，高热、头痛、全身酸痛、咳嗽等。流感病毒主要通过呼吸道传播方式在人际间传播。根据流感病毒的抗原性不同，可分为甲、乙、丙三型流感病毒；根据流感病毒表面的血凝素(H)和神经氨酸酶(N)抗原性的不同，每型病毒又可分为若干亚型。亚型的 H、N 变异后成为新型流感病毒，人群对新病毒无免疫力，常引起大流行。近年来流行的是季节性甲型流感病毒(H_1N_1、H_3N_2)和 2009 年引起全球大流行的新型甲型 H_1N_1 流感病毒，该病毒株与季节性甲型流感病毒(H_1N_1)不同，包含有猪流感、禽流感和人流感三种流感病毒的基因片断，传染性强。本节主要讨论该病毒所致的流行性感冒。

【诊断标准】

(一) 流感诊断标准　引自 2011 年卫生部《流行性感冒诊断与治疗指南》。

1. 需要考虑流感的临床情况

(1) 在流感流行时期，出现下列情况之一，需要考虑是否为流感：① 发热伴咳嗽和(或)咽痛等急性呼吸道症状。② 发热伴原有慢性肺部疾病急性加重。③ 婴幼儿和儿童发热，未伴其他症状和体征。④ 老年人(≥65 岁)新发生呼吸道症状，或出现原有呼吸道症状加重，伴或未伴发热。⑤ 重病患者出现发热或低体温。

(2) 在任何时期，出现发热伴咳嗽和(或)咽痛等急性呼吸道症状，并且可以追踪到与流感相关的流行病学史，如患者发病前 7 日内曾到有流感暴发的单位或社区；与流感可疑病例共同生活或有密切接触；从有流感流行的国家或地区旅行归来等。

2. 需要安排病原学检查的病例　对出现以上情况的病例，可安排病原学检查以明确诊断。

3. 确诊标准　具有临床表现，又有≥1 种病原学检测结果阳性者，可以确诊为流感：① 流感病毒核酸检测阳性(可采用 real-time RT－PCR 和 RT－PCR 方法)。② 流感病毒快速抗原检测阳性(可采用免疫荧光法和胶体金法)，需结合流行病学史作综合判断。③ 流感病毒分离培养阳性。④ 急性期和恢复期双份血清的流感病毒特异性 IgG 抗体水平呈 4 倍或 4 倍以上升高。

4. 重症流感判断标准　流感病例出现下列≥1 项者为重症流感病例：① 神志改变：反应迟钝、嗜睡、躁动、惊厥等。② 呼吸困难和(或)呼吸频率加快：成人及 5 岁以上儿童>30 次/分；1～5 岁>40 次/分；2～12 月龄>50 次/分；新生儿～2 月龄>60 次/分。③ 严重呕吐、腹泻，出现脱水表现。④ 少尿：成人尿量<400 ml/24 h；小儿每小时尿量<0.8 ml/kg，或每日尿量婴幼儿<200 ml/m^2，学龄前儿童<300 ml/m^2，学龄儿童<400 ml/m^2，14 岁以上儿童<17 ml/h；或出现急性肾衰竭。⑤ 动脉血压<90/60 mmHg。⑥ 动脉血氧分压（PaO_2）<60 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa）或氧合指数（PaO_2/FiO_2）<300。⑦ 胸片显示双侧或多肺叶浸润影，或入院 48 小时内肺部浸润影扩大≥50%。⑧ 肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)等酶水平迅速增高。⑨ 原有基础疾病明显加重，出现脏器功能不全或衰竭。

（二）甲型 H_1N_1 流感诊断标准　引自卫生部 2010 年《甲型 H_1N_1 流感诊疗方案》。

1. 疑似病例　符合下列情况之一即可诊断为疑似病例：① 发病前 7 日内与传染期甲型 H_1N_1 流感确诊病例有密切接触，并出现流感样临床表现。密切接触是指在未采取有效防护的情况下，诊治、照看传染期甲型 H_1N_1 流感患者；与患者共同生活；接触过患者的呼吸道分泌物、体液等。② 出现流感样临床表现，甲型流感病毒检测阳性，尚未进一步检测病毒亚型。对上述 2 种情况，在条件允许的情况下，可安排甲型 H_1N_1 流感病原学检查。

2. 临床诊断病例　仅限于以下情况作出临床诊断：同一起甲型 H_1N_1 流感暴发疫情中，未经实验室确诊的流感样症状病例，在排除其他致流感样症状疾病时，可诊断为临床诊断病例。甲型 H_1N_1 流感暴发是指一个地区或单位短时间出现异常增多的流感样病例，经实验室检测确认为甲型 H_1N_1 流感疫情。在条件允许的情况下，临床诊断病例可安排病原学检查。

3. 确诊病例　出现流感样临床表现，同时有以下一种或几种实验室检测结果：① 甲型 H_1N_1 流感病毒核酸检测阳性；② 分离到甲型 H_1N_1 流感病毒；③ 双份血清甲型 H_1N_1 流感病毒的特异性抗体水平呈 4 倍或 4 倍以上升高。

4. 重症与危重病例　出现以下情况之一者为重症病例：① 持续高热>3 日，伴有剧烈咳嗽，咳脓痰、血痰，或胸痛；② 呼吸频率快，呼吸困难，口唇发绀；③ 神志改变：反应迟钝、嗜睡、躁动、惊厥等；④ 严重呕吐、腹泻，出现脱水表现；⑤ 合并肺炎；⑥ 原有基础疾病明显加重。

出现以下情况之一者为危重病例：① 呼吸衰竭；② 感染中毒性休克；③ 多脏器功能不全；④ 出现其他需进行监护治疗的严重临床情况。

（三）甲型 H_1N_1 流感分型诊断

1. 上呼吸道感染型　临床表现较轻，主要以发热伴上呼吸道感染表现为主。

2. 下呼吸道感染型　临床表现较重，以病毒性肺炎为主，病情进展较快，可在

短时间内发展为急性肺损伤或急性呼吸窘迫综合征，也可合并全身多系统器官损伤。

3. 胃肠道感染型　以胃肠道症状为主，如呕吐、腹泻等。

【治疗方案】　主要引自卫生部 2011 年《流行性感冒诊断与治疗指南》和 2010 年《甲型 H_1N_1 流感诊疗方案》。

（一）一般治疗　隔离患者 1 周或至主要症状消失。保持室内空气清新。卧床休息，多饮水，给予易消化的流质或半流质饮食，补充多种维生素，保持鼻咽及口腔清洁，密切观察病情变化，预防并发症。

（二）对症治疗　有高热者给予解热镇静剂，如对乙酰氨基酚、布洛芬，不用阿司匹林，以防发生瑞氏综合征（Reye 综合征）。有烦躁及头痛者应予苯巴比妥、地西泮（安定）等。高热、呕吐、腹泻者予以静脉补液。合并细菌或真菌感染者，给予相应抗菌或抗真菌药物治疗。婴幼儿、免疫力低下者可应用胸腺素肌内注射、免疫球蛋白静脉滴注。

（三）抗病毒治疗

1. 应用指征

(1) 推荐使用：① 凡实验室病原学确认或高度怀疑流感且有发生并发症高危因素的患者，不论基础疾病、流感疫苗免疫状态以及流感病情严重程度，都应当在发病 48 小时内给予治疗。② 实验室确认或高度怀疑流感以及需要住院的患者，不论基础疾病、流感疫苗免疫状态，如果发病 48 小时后标本流感病毒检测阳性，亦推荐应用抗病毒药物治疗。

(2) 考虑使用：① 临床怀疑流感存在并发症高危因素、发病＞48 小时病情没有改善和 48 小时后标本检测阳性的流感患者。② 临床高度怀疑或实验室确认流感、没有并发症危险因素、发病＜48 小时就诊，但希望缩短病程并进而减低可能出现并发症的危险性，或者与流感高危并发症患者有密切接触史的门诊患者，可以考虑使用抗病毒药物治疗。其中症状显著且持续＞48 小时的患者也可以从抗病毒治疗获益，但其安全性和疗效尚无前瞻性研究评价。

2. 药物选择　① 100％的季节性甲型流感病毒（H_1N_1、H_3N_2）和 2009 年甲型 H_1N_1 流感病毒对 M_2 离子通道阻滞剂（金刚烷胺和金刚乙胺）耐药；② 超过 80％的季节性甲型流感病毒（H_1N_1）对奥司他韦（Oseltamivir）耐药，但对扎那米韦（Zanamivir）仍然敏感；③ 季节性甲型流感病毒（H_3N_2）、2009 年甲型 H_1N_1 流感病毒对奥司他韦和扎那米韦仍然敏感；④ 禽流感病毒（H_5N_1）对奥司他韦和扎那米韦耐药比例较低；⑤ 乙型流感病毒可选用奥司他韦或扎那米韦。流感病毒容易产生变异而导致对抗病毒药物产生耐药，耐药株可经人与人之间传播。因此，医师在临床用药应尽量参考当地流行的病毒类型、亚型以及耐药监测资料。

3. 甲型 H_1N_1 流感应用原则　① 2009 甲型 H_1N_1 流感病毒目前对神经氨酸酶抑制剂奥司他韦、扎那米韦敏感，但对金刚烷胺和金刚乙胺耐药。② 对于临床

症状较轻且无并发症、病情趋于自限的甲型 H_1N_1 流感病例，无需积极应用神经氨酸酶抑制剂。③ 对于发病时即病情严重、发病后病情呈动态恶化的病例，感染甲型 H_1N_1 流感的高危人群应及时给予神经氨酸酶抑制剂进行抗病毒治疗。④ 开始给药时间应尽可能在发病 48 小时以内，以 36 小时内为最佳。⑤ 对于较易成为重症病例的高危人群，一旦出现流感样症状，不一定等待病毒核酸检测结果，即可开始抗病毒治疗。

4. 抗病毒药物

(1) 奥司他韦：用于 1 岁以上儿童，每日 3～4 mg/kg，分 2 次口服；或体重＜15 kg者每次 30 mg，体重 15～23 kg 者每次 45 mg，体重 23～40 kg 者每次60 mg，体重＞40 kg 者每次 75 mg，每日口服 2 次，疗程 5 日。用于＜1 岁儿童的安全性和有效性尚缺少足够资料，对＜3 个月婴儿，每次 12 mg，3～5 个月，每次20 mg，6～11 个月，每次 25 mg，每日 2 次。对于危重或重症病例，剂量可酌情增加。对于病情迁延病例，可适当延长用药时间。对于吞咽胶囊有困难的儿童，可口服奥司他韦混悬液，25 ml 含量 300 mg。奥司他韦不良反应少，可有恶心、呕吐、腹痛、头痛、头晕、失眠、乏力、咳嗽等，偶有皮疹、过敏反应和肝胆系统异常。

(2) 扎那米韦：用于 5 岁(英国批准)或 7 岁(美国批准)以上儿童的雾化吸入治疗。每次吸入 10 mg，每日 2 次，疗程为 5 日。不良反应少，可有头痛、恶心、眩晕、鼻出血、咽部不适等。偶可引起支气管痉挛和过敏反应，有哮喘病史者可诱发哮喘，对有哮喘等基础疾病的患者要慎用。

(3) 其他：帕那米韦(Peramivir)和那尼纳米韦(Laninamivir)尚未在我国上市。

5. 免疫血浆　对于甲型 H_1N_1 流感重症和危重病例，可使用甲型 H_1N_1 流感近期康复者恢复期血浆或疫苗接种者免疫血浆进行治疗。对发病 1 周内的重症和危重病例，在保证医疗安全的前提下，宜早期使用。儿童 50 ml，或者根据血浆特异性抗体滴度调整用量，静脉输入。必要时可重复使用。使用过程中，注意过敏反应。

(四) 重症病例的呼吸支持

1. 氧疗　低氧血症的患者，应及时提供氧疗，保证脉搏氧饱和度(SpO_2)＞90%，如能维持在 93%以上则更为安全。动态观察患者的情况。若氧疗后患者氧合状况未得到预期改善，呼吸困难加重或肺部病变进展迅速，应及时评估并决定是否实施机械通气，包括无创通气或有创通气。

2. 机械通气　重症流感病情进展迅速，可迅速发展为重症肺炎，出现急性肺损伤(ALI)或者进展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。在需要行机械通气的重症流感患者，可参照 ARDS 患者通气的相关指南建议进行，参见“急性呼吸衰竭”一节。

(1) 无创正压通气：在早期重症患者中，若应用面罩吸氧(流量＞5 L/min)，SpO_2≤93%或动脉血氧分压(PaO_2)≤65 mmHg，氧合指数[PaO_2/吸入氧浓度

(FiO_2)]＜300 mmHg，呼吸频率＞30次/分或自觉呼吸窘迫，建议早期选择无创正压通气。急性心源性肺水肿和免疫抑制的患者，若被诊断为流感和出现呼吸衰竭，应尽早试行无创正压通气。无创通气的过程建议选择全面罩。在进行无创通气期间，应严密监测，一旦发现患者不能从无创通气中获益，并且可能因为延迟有创通气而带来不良后果时，应尽早改用有创通气。通常建议若经过2～4小时的规范无创通气后，患者病情仍恶化，如吸氧浓度达 FiO_2≥60%，而 PaO_2 仍然不能改善，氧合指数(PaO_2/FiO_2)≤200 mmHg或进行性下降，呼吸窘迫不能缓解，应及时改用有创通气。

(2) 有创机械通气：

• 适应证：如呼吸窘迫、低氧血症、常规氧疗和无创通气失败的上述具体标准。

• 有创机械通气的设定：通常应采用肺保护性通气策略：① 使用容量或压力控制模式，用小潮气量进行通气，潮气量≤6 ml/kg。② 初始治疗适当使用较高浓度的吸入氧，尽快缓解患者的缺氧状态，根据脉搏和氧饱和度情况逐步降低氧浓度。③ 呼气末正压通气(PEEP)：常设置的范围5～12 cmH_2O，也可以根据P－V曲线和血流动力学情况进行调节。④ 控制平台压≤30 cmH_2O。⑤ 对于难治性低氧患者，可考虑肺复张和俯卧位通气。

• 有创机械通气过程注意事项：① 密切监测通气过程中的生命体征与参数变化，防止出现气压伤或气胸。② 充分镇静，以利于减少呼吸机相关性肺损伤。③ 初始治疗从较高浓度氧开始，视病情逐渐降低吸氧分数。④ 减少不必要的气道吸引，以免影响PEEP水平。⑤ 防止呼吸机相关性肺炎的发生。⑥ 需高度重视液体管理，如无伴有循环动力学的不稳定，采用适当的保守液体管理有利于患者病情的控制。同时，在重症的流感患者，也应注意避免低容量的发生，保证血流动力学稳定。

(3) 体外膜肺(ECMO)：对流感病毒肺炎引起的重症ARDS，当有创机械通气支持不能改善氧合的情况下，ECMO可作为挽救和维持生命的呼吸支持措施，尤其在急性呼吸衰竭的因素能得到纠正的病例中，ECMO替代治疗的应用价值更大。

(五) 重症病例的循环支持

1. 感染性休克治疗　参见“感染性休克”一节。

(1) 重视早期液体复苏：一旦临床诊断感染或感染性休克，应尽快积极液体复苏，6小时内达到复苏目标：① 中心静脉压(CVP)8～12 mmHg。② 平均动脉压＞65 mmHg。③ 每小时尿量＞0.5 ml/kg。④ 中心静脉血氧饱和度($ScvO_2$)或静脉血氧饱和度(SvO_2)＞70%。若液体复苏后CVP达8～12 mmHg，而 SvO_2 或 $ScvO_2$ 仍未达到70%，需输注浓缩红细胞使红细胞压积达到30%以上，或输注多巴酚丁胺以达到复苏目标。

(2) 血管活性药物、正性肌力药物：去甲肾上腺素及多巴胺均可作为感染性休

克治疗首选的血管活性药物。多巴酚丁胺一般用于感染性休克治疗中经过充分液体复苏后心脏功能仍未见改善的患者。

(3) 糖皮质激素：对于依赖血管活性药物的感染性休克患者，可应用小剂量糖皮质激素。

(4) ARDS 并休克：一是要积极地抗休克治疗，二是要高度重视液体管理，在保证循环动力学稳定的情况下，适当负平衡对患者有利。

2. 心源性休克治疗　参见“心源性休克”一节，治疗包括补充血容量、应用血管活性药物和正性肌力药物。

（六）重症病例的肾脏支持　参见“急性肾衰竭与急性肾损伤”一节。流感重症患者中，急性肾衰竭多为肾前性和肾性因素引起。合并急性肾衰竭的 ARDS 患者可采用持续的静脉-静脉血液滤过或间断血液透析治疗。肾脏替代治疗有助于合并急性肾功能不全的 ARDS 患者的液体管理。对血流动力学不稳定的患者，持续肾脏替代治疗可能更有利。

（七）重症病例的糖皮质激素治疗　糖皮质激素治疗重症流感患者，目前尚无循证医学依据。对感染性休克需要血管加压药治疗的患者可以考虑使用小剂量激素。在流感病毒感染的患者，全身大剂量的激素会带来严重的不良反应，如继发感染和增加病毒的复制。因此，仅在血流动力学不稳定时使用，氢化可的松每日 5～10 mg/kg 静脉滴注，或甲泼尼龙每日 1～2 mg/kg 静脉滴注。

（八）重症病例的其他支持治疗　流感病毒除了累及肺、心和肾，还可能累及全身其他脏器系统，如脑膜和神经肌肉等。此外，炎症反应可导致多器官功能障碍综合征(MODS)，也是患者死亡的主要原因。出现其他脏器功能损害时，给予相应支持治疗。在重症流感病例，要重视营养支持，注意预防和治疗胃肠功能衰竭。纠正内环境紊乱，尤其是电解质的紊乱及代谢性酸中毒。

（九）并发症治疗

1. 原发性流感病毒性肺炎　或称肺炎型流感，较少见，多发生于原有心、肺疾患者，特别是风湿心脏病、左房室瓣狭窄患者或孕妇。有高热持续不退、气急、发绀、阵咳、咯血等症状。体检发现双肺呼吸音低，满布哮鸣音，但无实变体征。病程可长达 3～4 周，血白细胞计数低，中性粒细胞减少。X 线检查双侧肺部呈散在性絮状阴影。患者可因心力衰竭或周围循环衰竭而死亡。痰与血培养均无致病菌生长，痰液中易分离到流感病毒，病死率较高。抗菌药物治疗无效，加强上述抗病毒治疗，静脉滴注免疫球蛋白，每日 400 mg/kg，用 3～5 日。

2. 继发性细菌性肺炎　以流感起病，2～4 日后病情加重，热度增高并有寒战，全身中毒症状明显，咳嗽增剧，咳脓痰，伴有胸痛。体检可见患者呼吸困难、发绀、肺部满布湿啰音，有实变或局灶性肺炎征。白细胞数和中性粒细胞显著增高。流感病毒不易分离，但在痰液中能找到致病菌，以肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌和流感嗜血杆菌为多见。根据病原菌选择敏感抗生素治疗 7～14 日。

3. 病毒与细菌混合性肺炎　流感病毒与细菌性肺炎同时并存，起病急，高热持续不退，病情较重，可呈支气管肺炎或大叶性肺炎，除血清流感抗体上升外，也可找到病原菌。

4. 瑞氏综合征　与服用阿司匹林有关。该病限于2～16岁的儿童。因与流感有关，可呈暴发流行。临床上常在急性呼吸道感染热退数日后出现恶心、呕吐，继而嗜睡、昏迷、惊厥等神经系统症状，有肝大，但无黄疸。脑脊液检查正常，无脑炎征象，血氨增高，肝功能轻度损害。治疗参见“瑞氏综合征”一节。

5. 中毒性休克综合征(TSS)　多在流感后出现，伴有呼吸衰竭、休克、DIC。胸片可显示急性呼吸窘迫综合征，但肺炎病变不明显。血液中可有流感病毒抗体上升，气管分泌物可找到致病菌，以金黄色葡萄球菌多见。治疗主要是应用头孢呋辛、大环内酯类药物治疗，其他治疗参见本书“感染性休克”、“急性呼吸衰竭”、“弥散性血管内凝血”有关章节。

6. 流感相关性脑病　急性高热后突发惊厥，起病1～2日内快速进展至昏迷或死亡。常有肝功能异常。其中1/4病例发生对称性双侧丘脑坏死，称之为急性坏死性脑病。甲型 H_1N_1 流感相关性急性神经并发症，是指甲型 H_1N_1 流感发病5日内出现惊厥、脑病或脑炎。其中脑病是指持续神志改变大于24小时；脑炎是指脑病加上以下表现的2项或2项以上：① 发热≥38℃；② 局部神经征；③ 脑脊液淋巴细胞增多；④ 脑电图提示脑炎；⑤ 神经影像学提示感染或炎症。治疗主要是对症治疗。

7. 其他并发症　中耳炎、喉炎、气管支气管炎、心肌炎、脑炎、腮腺炎、关节炎、腹膜炎、神经炎、肾炎、急性呼吸窘迫综合征、肺出血、全血细胞减少、肾衰竭。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　密切观察体温，警惕高热惊厥的发生。小婴儿要观察精神状况、反应、吃奶情况等。年长儿观察全身中毒症状、呼吸道局部症状有无好转。如患儿伴有恶心、呕吐、腹痛、腹泻，要注意有无脱水体征及电解质、酸碱平衡紊乱。注意有无并发症。

2. 出院标准　① 体温正常3日，其他流感样症状基本消失，临床情况稳定，可以出院。② 因基础疾病或合并症较重，需较长时间住院治疗的甲型 H_1N_1 流感病例，在咽拭子甲型 H_1N_1 流感病毒核酸检测转为阴性后，可从隔离病房转至相应病房做进一步治疗。

【治疗经验与解析】

1. 美国疾病预防控制中心的指南已推荐，对于疑似或确诊甲流的住院患者和门诊具高风险的患者，使用奥司他韦或扎那米韦。抗病毒治疗越早越好，可缩短病程约1日，有效减少病毒载量和持续时间，且降低并发症发生率。奥司他韦即使在起病48小时后服用亦能降低死亡率。美国FDA最近已批准奥司他韦用于1岁以下儿童的治疗与预防。目前研究表明奥司他韦在1岁以下儿童也是安全有效的。口服奥司他韦后无不良反应，部分病例出现低体温，多发生于服药后第2

日，以夜间为主，患儿无自觉症状，不需处理。

2. 大部分甲型 H_1N_1 流感患者症状较轻。需住院治疗者多为 5 岁以下患儿，原有哮喘的患儿为高危人群。在治疗上应进行分型治疗。对于上呼吸道感染型患者，治疗与普通季节性流感无太大差别，即在隔离、休息的基础上，在发病 48 小时内尽早给予奥司他韦或扎那米韦抗病毒治疗，并密切观察病情变化。对于下呼吸道感染型患者，在支持治疗和抗病毒治疗的基础上，应用相应的抗生素治疗。对出现低氧血症者，及时给予氧疗；如果 2 小时内不能有效改善氧合状态，尽快实施机械通气。对因重症肺炎发生呼吸衰竭或合并感染性休克者，早期给予小剂量糖皮质激素，如每日给予甲泼尼龙 1.5～2 mg/kg，分 2～4 次静脉滴注。对于胃肠道感染型患者，在支持治疗和抗病毒治疗的基础上，要积极补液，纠正水、电解质紊乱。在重症及危重症病例的抢救过程中，糖皮质激素与人免疫球蛋白对于减轻炎症反应具有良好的效果。重症及危重症病例常有继发性体液或细胞免疫功能低下，人免疫球蛋白可提供抗体。鉴于糖皮质激素的不良反应及人免疫球蛋白价格昂贵，不建议在轻症病例中使用。

3. 发热、意识障碍、惊厥是流感相关性脑病的突出特点，高热常超过 40℃，惊厥发生后应用抗惊厥药不易控制，意识常不再恢复，这点与一般的高热惊厥不同。临床上有些病例因发热而就诊，诊断呼吸道感染后，医生给予口服药物后患者回家，但在 24 小时内又因突发惊厥返回医院，到医院时可能已处于昏迷状态。对于此种情况，儿科医师常无法事先预测脑病的发生，很容易引起医疗纠纷。因此，在流感流行季节和地区，对于高热患者要格外注意有无轻微的精神、反应、行为的异常，警惕流感相关性脑病。该脑病的治疗可应用低温疗法联合甲泼尼龙冲击和乌司他丁，或糖皮质激素加免疫球蛋白。神经氨酸酶抑制剂不能进入中枢神经系统，但可抑制呼吸道细胞因子释放，有部分治疗效果。日本推荐应用金刚烷胺。

第二节　人禽流感

禽流感(bird influenza)是禽类的病毒性流行性感冒的简称。引起禽流感的病毒包括 H_5N_1、H_9N_2、H_2N_7 及 H_7N_7 等。近年来在我国流行的是甲型 H_5N_1，称为高致病性禽流感 A/H_5N_1 病毒。禽流感病毒由动物传染至人，一般不在人与人之间传播，但可能存在环境-人传播、少数和非持续性人与人之间传播、母-婴间垂直传播。人被禽流感病毒感染后发病，称为人禽流感。本节主要讨论禽流感 A/H_5N_1 病毒感染，其主要表现为高热、咳嗽、咳痰和呼吸困难等，其中呼吸困难呈进行性加重，可在短时间内出现呼吸衰竭。

【诊断标准】　引自 2009 年《中国高致病性禽流感 A/H_5N_1 病毒感染病例管理专家共识》。

（一）诊断依据

1. 流行病学史　① 发病前 7 日内接触过病、死禽(包括家禽、野生禽鸟)或其

排泄物、分泌物，或暴露于其排泄物、分泌物污染的环境；② 发病前14日内曾经到过活禽交易、宰杀市场；③ 发病前14日内与人禽流感疑似、临床诊断或实验室确诊病例有过密切接触，包括与其共同生活、居住，或护理过病例等；④ 发病前14日内在出现异常病、死禽的地区居住、生活、工作过；⑤ 高危职业史：从事饲养、贩卖、屠宰、加工及诊治家禽工作的职业人员，可能暴露于动物和人禽流感病毒或潜在感染性材料的实验室职业人员，未采取严格的个人防护措施处置动物高致病性禽流感疫苗的人员，在未采取严格的个人防护措施下诊治、护理人禽流感疑似、临床诊断或实验室确诊病例的医护人员。

2. 临床表现　① 常见症状：高热、咳嗽、咳痰和呼吸困难等，其中呼吸困难呈进行性加重，可在短时间内出现呼吸衰竭。部分病例表现为流感样症状如肌痛、咽痛、流涕等，以及消化道症状如呕吐、腹痛、腹泻等。个别病例出现精神神经症状，如烦躁、谵妄。② 体格检查：受累肺叶段区域的实变体征，病初常见于一侧肺的局部，之后可扩展至双肺多个部位。肺内可闻及细湿啰音。③ 实验室检查：外周血白血病、淋巴细胞、血小板可减少，肝功能异常，蛋白尿。④ X线胸片：早期为局限性片状影，之后实变、融合大片状影，可见“支气管充气征”、“白肺”改变。病情好转后，2周左右病灶开始吸收，部分病例出现肺间质改变或纤维化。

3. 病原学检测　① 病毒分离：阳性并经亚型鉴定确认；② 血清学检查：恢复期红细胞凝集抑制试验阳性（抗体效价≥40），微量中和试验禽流感病毒（H_5亚型）抗体阳性（抗体效价≥40），恢复期血清抗体滴度比急性期血清高4倍以上；③ 病毒抗原及核酸检测：临床标本A/H_5N_1病毒特异性核酸或特异性H亚型抗原阳性。

（二）人禽流感诊断标准

1. 疑似病例　具备诊断依据中流行病学史中任何1项，且无其他明确诊断的肺炎病例。

2. 临床诊断病例　① 诊断为人禽流感疑似病例，但无法进一步取得临床标本或实验室证据，而与其有共同接触史的人被诊断为确诊病例，且无其他疾病确诊依据者；② 具备诊断依据中流行病学史中任何1项，且伴有诊断依据中的临床表现，患者恢复期红细胞凝集抑制试验或微量中和试验A/H_5N_1病毒抗体阳性（抗体效价≥40）。

3. 确诊病例　具备流行病学史中任何1项或流行病学史不详，且伴有相关临床表现，并从呼吸道分泌物或相关组织标本中分离出A/H_5N_1病毒，或经2个不同实验室证实A/H_5N_1病毒特异性抗原或核酸阳性，或恢复期血清A/H_5N_1病毒抗体滴度比急性期血清高4倍以上。

（三）重症人禽流感诊断标准　具备以下3项中任何1项，可诊断为重症人禽流感。

1. 呼吸困难　成人休息状态下呼吸频率≥30次/分，儿童安静状态下出现呼

吸急促，<2 个月婴儿呼吸频率>60 次/分，2 个月至 1 岁>50 次/分，1 岁以上>40 次/分，且伴有下列情况之一：① X 线胸片显示多叶病变或正位胸片病灶总面积占双肺总面积的 1/3 以上；② 病情进展迅速，24～48 小时内病灶面积增大超过 50%，且正位胸片病灶总面积占双肺总面积的 1/4 以上。

2. 低氧血症　氧合指数（PaO_2/FiO_2）<300 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa）。

3. 休克或多器官功能障碍综合征（MODS）。

【治疗方案】　主要引自 2009 年《中国高致病性禽流感 A/H_5N_1 病毒感染病例管理专家共识》。“一般治疗”和“对症治疗”同“甲型 H_1N_1 流行性感冒”一节。

（一）抗病毒治疗

1. 奥司他韦　是禽流感的首选药物。剂量与疗程同“甲型 H_1N_1 流行性感冒”一节中所述。对于重症患者，可加大剂量和疗程。

2. 扎那米韦　剂量与疗程同“甲型 H_1N_1 流行性感冒”一节中所述。

3. M_2 离子通道阻滞剂　包括金刚烷胺和金刚乙胺。对禽流感疗效不如奥司他韦，但在发病 48 小时内用药可有助于阻止病情发展，改善预后。1～9 岁儿童应用金刚烷胺，每日 5～8 mg/kg，分 2 次口服或 1 次口服，每日最大剂量<150 mg；≥10 岁患儿每日 200 mg，分 2 次口服或 1 次口服。1～9 岁儿童应用金刚乙胺，每日 5～6.6 mg/kg，分 2 次口服或 1 次口服，每日最大剂量<150 mg；≥10 岁患儿每日 200 mg，分 2 次口服或 1 次口服。神经系统不良反应有神经质、焦虑、易激动、注意力不集中和轻度头痛、头晕、嗜睡、失眠、共济失调等；胃肠道反应有恶心、呕吐、口干，大多比较轻微，停药后可迅速消失。金刚乙胺抗禽流感病毒活性比金刚烷胺高 2～4 倍，神经系统不良反应明显低少于金刚烷胺，新药甲基金刚烷胺、螺旋金刚烷胺活性比金刚烷胺高，不良反应少。

（二）糖皮质激素治疗

糖皮质激素可减轻炎症，防止肺纤维化。一般不推荐常规使用。应用指征：① 短期内肺部病变进展迅速，氧合指数<300 mmHg，并有迅速下降趋势；② 合并脓毒症伴肾上腺皮质功能不全。泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙剂量为每日 1～2 mg/kg，氢化可的松剂量为每日 5～10 mg/kg，地塞米松剂量为每日 0.2～0.3 mg/kg，疗程 1 周左右，好转后减量停用，一般不超过 2 周。

（三）特异性免疫治疗

在发病 2 周内尽早应用应用抗 A/H_5N_1 病毒特异性中和抗体、A/H_5N_1 疫苗免疫血浆或多效价免疫血浆有明显疗效，尤其是对重症患者。

（四）并发症治疗

1. 急性呼吸衰竭　及时给予呼吸支持，包括经鼻管或面罩吸氧、无创和有创正压通气“序贯”治疗。对于出现低氧血症者及时给予鼻管或面罩吸氧；如吸氧流量≥5 L/min（或吸入氧浓度≥40%），外周脉搏氧饱和度（SpO_2）仍然<93%，或呼

吸频率仍≥30 次/分以上，应及时给予无创正压通气（NIPPV）治疗。如使用后 2 小时后，临床仍无缓解趋势，应尽早改用有创正压通气，并以小潮气量的肺保护策略治疗为主。对氧合状态不满意者，必要时实施"肺复张"等辅助通气策略。

2. 其他并发症　基本同"甲型 H_1N_1 流行性感冒"。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　监护生命体征和外周血氧饱和度、氧合指数等，密切观察体温，警惕高热惊厥的发生。动态监测实验室指标，如血生化、血气分析、血常规、床旁 X 线胸片、B 超等。发病初期血乳酸脱氢酶升高大于 8 倍以上者预后不良。合并急性呼吸窘迫综合征、急性肾损伤者预后差。

2. 出院标准

（1）≥13 岁患者，具备下列条件并持续 7 日以上，即可出院：① 体温正常；② 临床症状消失；③ X 线胸片显示病灶明显吸收。

（2）≤12 岁儿童，应同时具备(1)中①～③ 条件并持续 7 日以上，即可出院。如自发病至出院不足 21 日，应住院满 21 日后方可出院。

【治疗经验与解析】

1. 奥司他韦是目前治疗人禽流感的主要药物，推荐尽早使用。对于确诊较晚者，如病情无缓解或加重，仍然可给予常规或加倍剂量的治疗方案。对于对奥司他韦耐药的 A/H_5N_1 病毒，应用扎那米韦仍有疗效。如无奥司他韦、扎那米韦药物时，应尽早使用金刚烷胺。目前不推荐使用利巴韦林。阿昔洛韦或更昔洛韦是抗 DNA 病毒药，对流感病毒无效。目前缺乏使用人血免疫球蛋白治疗有效的循证医学证据，并且人血免疫球蛋白中也不可能含有抗 A/H_5N_1 病毒特异性抗体，因此，也不推荐使用人血免疫球蛋白治疗人禽流感。

2. 在疾病早期，为单纯病毒感染，没有指征不必应用抗生素，应避免因抗生素过度使用而导致的多重耐药感染的发生。病程中出现继发细菌感染时，应尽可能根据病原学检测结果选用抗生素。国内报道，在治愈患者与死亡患者之间，糖皮质激素的使用无差异，故一般不常规使用激素，除非有应用指征。对于重症患者，即使诊断、治疗已晚，如在 2 周内应用特异性病毒免疫血浆治疗，仍然可使病情迅速改善。

第三节　麻　疹

麻疹(measles)是麻疹病毒引起的急性呼吸道传染病，多见于 1～5 岁小儿，以发热、卡他症状、麻疹黏膜斑、全身皮疹为特征。1978 年全国推行计划免疫以来，麻疹流行的强度和病死率均已明显下降。目前发病年龄向两极移动，首先是年长儿及青少年发病增多；其次，由于青年母亲中易感人数增加，其出生的子女缺乏母传麻疹病毒抗体或抗体水平很低，婴儿出生后很快抗体阴转，故小婴儿麻疹病例增多。此外，轻型或不典型病例亦增多，给临床诊断带来一定的困难。

【诊断标准】

（一）麻疹诊断标准

1. 易感者在3～4周内有麻疹接触史，表现为发热、咳嗽或上呼吸道卡他症状或结膜炎者，即应疑及本病。若发现麻疹黏膜斑和皮肤红色斑丘疹由耳后开始向全身扩展，持续3日以上呈典型经过，即可作出临床诊断。

2. 若1个月内未种麻疹减毒活疫苗而在血清中查到麻疹病毒IgM抗体，或在恢复期患者血清中麻疹病毒IgG抗体滴度比急性期有4倍或4倍以上升高，或急性期抗体阴性而恢复期抗体阳转，或从鼻咽部分泌物或血液中分离到麻疹病毒，或检测到麻疹病毒核酸或抗原，即可确诊。

（二）不典型麻疹诊断依据

1. 轻型麻疹　见于接种过麻疹疫苗或注射过免疫球蛋白获得部分免疫的小儿，全身中毒症状轻，病程短，麻疹黏膜斑不典型或缺如，出疹期短，出疹顺序不规则，皮疹色淡稀少，无并发症。

2. 重型麻疹　高热40℃以上，中毒症状重，昏迷、惊厥，皮疹触合呈紫蓝色，常有鼻衄、呕血、咯血、血尿、血小板减少。如皮疹少而色淡，则有循环不良。

3. 成人麻疹　中毒症状重，高热，眼痛，全身酸痛且无力，胃肠道症状多，肝损害多见。麻疹黏膜斑持续时间长，出疹后斑丘疹迅速融合，消退迟。孕妇妊娠期间得病可致流产或死胎。

4. 异型麻疹（非典型麻疹综合征）　见于接种过麻疹疫灭活疫苗，再感染麻疹病毒者。全身症状重，高热、头痛、肌痛，可无麻疹黏膜斑。皮疹为反向出疹顺序，先见手心及脚底，后扩展到肢体和躯干，波及面部。皮疹多样化，斑丘疹、红斑、荨麻疹，亦可出现紫癜或水泡。常并发肺炎。血中麻疹抗体滴度很高。

5. 先天性麻疹　孕妇产前2周内感染麻疹，小儿出生后患先天性麻疹。多不发热，无卡他症状，皮疹可轻微，或为密集的红色斑丘疹。麻疹黏膜斑不典型。血中麻疹病毒IgM抗体升高。

【治疗方案】

（一）一般治疗

1. 患儿应予呼吸道隔离至出疹后5日，若有并发症则隔离应延长至疹后10日。

2. 保持空气新鲜，供给足够的水分，给予富有营养、易消化的食物，补充多种维生素，尤其是维生素A和维生素B，以防角膜软化或口腔炎。避免强光刺激，眼分泌物多时可用生理盐水清洗。

（二）药物治疗

1. 对症治疗　高热患儿可给予物理降温或小剂量退热剂，以免热度骤降而致出疹终止、出现虚脱。有高热惊厥、烦躁不安者可适当用镇静剂。咳剧时可予镇

咳祛痰药或予超声雾化吸入药物。

2. 抗病毒治疗　利巴韦林每日 10～15 mg/kg，静脉、肌内注射或口服均酌情而定，可用 5～7 日。婴幼儿麻疹易并发肺炎，原有佝偻病或营养不良的婴儿发生麻疹时病情较危重，应加强治疗，可静脉滴注免疫球蛋白，每日 400 mg/kg，用 3～5 日。

（三）并发症治疗

1. 麻疹肺炎　麻疹病毒性肺炎可用利巴韦林。若并发细菌性肺炎，根据可能的致病菌，选用 1～2 种抗生素，如青霉素、哌拉西林、头孢曲松，静脉给药，详见本书“肺炎”章节。

2. 麻疹喉炎　麻疹病毒引起轻度喉炎，预后良好。若继发金黄色葡萄球菌感染时，则病情严重，甚至出现喉梗阻。1～2 度喉梗阻者，可用抗生素、糖皮质激素（如地塞米松、琥珀酸氢化可的松）静脉给药。病情严重者，应予吸氧、超声雾化吸入等措施，并给予镇静剂，如异丙嗪、地西泮（安定）等。若继续烦躁不安、吸气性呼吸困难，有 3 度以上喉梗阻，出现发绀，则应立即气管插管或气管切开，以免危及生命。

3. 麻疹肺炎并发心力衰竭　麻疹并发肺炎患儿，若出现气急加剧，烦躁不安，呼吸次数＞60 次/分，心率增快＞160～180 次/分，肝脏进行性肿大，应立即按心力衰竭处理，吸入氧气，给予镇静剂及洋地黄制剂，毛花苷 C（西地兰）饱和量：2 岁以下 0.03 mg/kg，2 岁以上 0.04 mg/kg。首剂用饱和量的 1/2，余量分 2 次，每 4～6小时给药 1 次，加入 10％葡萄糖液 10～20 ml 静脉推注，一般不需要用维持量，对伴有先天性心脏病患儿，常须以地高辛维持，维持量为总量的 1/5，同时应用呋塞米（速尿）等利尿剂。如发生心肌炎，应卧床休息，加用维生素 C、磷酸肌酸钠、辅酶 A、三磷腺苷等治疗。

4. 麻疹脑炎　可用 α-干扰素，每日 10 万 U/kg，一次肌内注射，用 10～14 日。对症处理包括退热、止痉、降低颅内高压等措施，注意防止脑疝、呼吸衰竭发生。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　病程中注意观察体温、食欲、皮疹变化、胃肠道症状，注意观察角膜，进行心脏、肺部听诊与神经系统检查。及时复查血白细胞、中性粒细胞、C 反应蛋白，如升高应考虑继发细菌感染。

2. 预后与随访　病程中注意观察有无并发症，如麻疹肺炎、喉炎、支气管炎、心力衰竭、心肌炎、脑炎、原有结核病恶化、营养不良、维生素 A 缺乏症等。本病如无并发症，在 2～3 周皮疹完全消失，1 周左右体温开始下降并逐渐正常，全身情况与食欲改善。有并发症者需按疾病情况进行相应随访。

【治疗经验与解析】

1. 本病在无并发症时，抗病毒治疗如应用利巴韦林、干扰素则疗效尚不确定，

有人认为不缩短病程，但在有并发症时应该考虑应用。

2. 麻疹病毒本身可引起整个呼吸道炎症，故一般情况下并不需要预防性应用抗生素。当疑有继发性细菌感染如细菌性肺炎时，再酌情选用抗生素。原有佝偻病或营养不良的婴儿易发生细菌性肺炎，应注意此类患儿。

3. 如发热在出疹后 1 周左右仍不退，或疹退中体温退而又升，或患儿出疹中途停止，应考虑有继发细菌感染或原有结核病恶化。应积极进行有关检查，早期应用相应的抗生素治疗。由于麻疹患者的免疫反应受到抑制，即使原有结核病恶化、播散时，结核菌素试验仍为阴性，因此不能以结核菌素试验阴性而排除原有结核病恶化的可能。

4. 农村地区小儿患麻疹时，家长在处理中有“忌口”习俗，往往导致小儿营养不良与维生素 A 缺乏症，严重时小儿可角膜穿孔、失明。因此，应嘱家长，患儿不能忌口，相反应加强营养。麻疹痊愈后数月内机体免疫力下降，结核菌素试验由阳转阴，极易感染结核病，应嘱家长加强保护，增加营养，少去公共场所。

第四节 风 疹

风疹(rubella)是由风疹病毒引起的急性呼吸道传染病。多见于 1～5 岁儿童，成人也可患病，冬春季多见。临床上以轻度发热、全身皮疹、耳后、枕部、颈部淋巴结肿大为特征。人群对风疹病毒有普遍的易感性，大多数风疹感染是亚临床型，得病后终身免疫。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 在 21 日内有与风疹患者接触史。

2. 早期轻度发热，伴上呼吸道炎症状，发热 1～2 日出现皮疹，初见于面颈部，于一日内迅速布满躯干和四肢，手掌足底常无皮疹。皮疹初为稀疏粉红色斑丘疹，部分可融合，也可呈猩红热样，常于 3 日内迅速消退，无色素沉着与脱屑。

3. 出疹期常伴耳后、枕后淋巴结肿大和压痛，亦可伴肝脾大、关节痛。

4. 排除其他可引起皮疹的疾病如幼儿急疹、猩红热、麻疹、肠道病毒感染伴皮疹等。

5. 鼻咽分泌物、尿或血清中分离出风疹病毒，或其抗原阳性，或风疹病毒 RNA 阳性，或血清风疹病毒 IgM 抗体阳性，或风疹病毒 IgG 抗体有 4 倍升高。

具有上述 1～4 项者可临床诊断为风疹，同时具有第 5 项可做病原学确诊。

（二）风疹脑炎诊断依据

1. 症状多发生在风疹出疹后 1～7 日内，起病急者，有发热、头痛、嗜睡及颈项强直，继而出现惊厥、昏迷等。伴有脑干、脊髓损害时，可出现昏迷、眼球震颤、瞳孔改变、脑神经麻痹、神经根痛、括约肌障碍、感觉异常、截瘫等。

2. 脑脊液白细胞、淋巴细胞增多,蛋白质轻度增高,糖、氯化物正常,脑电图可异常。

3. 血清或脑脊液标本中存在风疹病毒抗原或风疹病毒 IgM 抗体。

具有上述 1～2 项者可临床诊断为风疹脑炎,同时具有第 3 项可做病原学确诊。

【治疗方案】

(一) 一般治疗　患儿应隔离到出疹后 5 日。先天性风疹患儿应隔离 6 个月以上,直至咽部、大小便、血清病毒分离阴性为止。精心护理,应注意休息和给予高热量及富含维生素的饮食。

(二) 药物治疗

1. 抗病毒治疗　利巴韦林每日 10 mg/kg,分 2～3 次口服,用 5～7 日。有并发症者可静脉滴注利巴韦林,或应用干扰素肌内注射,每日 10 万 U/kg,用 5～7 日。

2. 对症治疗　如发热较高可应用对乙酰氨基酚、布洛芬。有呕吐、食欲差者可补充液体与电解质。有咳嗽者可用止咳化痰药。有咽痛者可用四季润喉片、银黄含化片含服。

(三) 并发症治疗

1. 风疹脑炎　对患儿出现高热、抽搐、昏迷等应分别进行针对性处理,如按时测体温、呼吸、脉搏,并严密观察病情变化,及时应用止痉剂,如地西泮(安定),每次 0.1～0.3 mg/kg;苯巴比妥钠,每次 5～10 mg/kg,肌内注射,并给 20%甘露醇,每次 0.5 g/kg,静脉推注以降低颅内压。昏迷患儿应保持呼吸道通畅,氧气吸入。精心护理,防止褥疮、肺炎和泌尿道感染。注意水、电解质和酸碱的平衡。可用干扰素,早期应用足量的糖皮质激素。高压氧疗法对脑损害康复有一定的效果。

2. 其他　患儿出现胸闷、心悸、头昏、乏力等,常提示心肌炎。进行心电图、心肌酶谱检查。可应用磷酸肌酸钠、辅酶 Q10、维生素 C 等治疗,具体参考本书"心肌炎"一节。并发血小板减少性紫癜的治疗参考本书"血小板减少性紫癜"一节。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　① 观察体温、食欲、皮疹分布、出现与消失,注意枕后、耳后、颈部淋巴结肿痛的变化。② 注意并发症体征如脑膜刺激征、皮肤出血点、肺部湿啰音等。③ 复查血常规,如血小板减少应警惕血小板减少性紫癜。

2. 预后　无并发症者多在发病 2～3 日后皮疹消退,体温正常,耳后、枕后淋巴结肿大持续数周后消退为治愈。有并发症者需随访,按疾病情况做相应检查和随访。

【治疗经验与解析】

1. 本病无特效药物,主要为对症和支持治疗。对无并发症的风疹口服抗病毒

中药或利巴韦林即可，静脉或肌肉用药多用于有并发症的风疹。

2. 对先天性风疹患儿，无特效治疗，仅可对症处理。先天性风疹患儿应早期检测视听力损害，及时发现异常，予以特殊教育与治疗，以提高生活质量。国内外已采用疫苗预防，尤其是对青春期妇女预防接种可降低先天性风疹患儿出生，效果肯定。注射疫苗后，98%易感者可获得终身免疫。

3. 对生后无明显表现但血清风疹病毒 IgM 阳性的婴儿，应向家长交代以后可能发生的迟发性异常。对先天性风疹应单独隔离，并由有风疹抗体的人担任护理任务。其母亲如准备生下一胎应相隔 3 年以上。

第五节　幼儿急疹

幼儿急疹(exanthema subitum)是人类疱疹病毒 6 型(HHV－6)或人类疱疹病毒 7 型(HHV－7)导致的婴幼儿出疹性疾病。以持续发热 3～5 日，热退疹出为临床特点。无症状的成人患者是本病的传染源，经呼吸道飞沫传播。胎儿可通过胎盘从母体得到抗体。本病多见于 6～18 个月小儿，3 岁以后少见，春秋季发病较多，无男女性别差异。

【诊断标准】

1. 突然高热，体温达 39～40℃，持续 3～5 日而骤降，热退后疹出。发热期间食欲、精神尚好，多无咳嗽或流涕，可有前囟膨隆，可出现高热惊厥。皮疹呈红色斑疹或斑丘疹，主要散布在躯干、颈部及上肢，疹间皮肤正常。皮疹在 2～3 日内消失，无色素沉着及脱屑。

2. 起病第 1 日白细胞计数增加，中性粒细胞占优势，第 2 日后白细胞数下降，淋巴细胞相对增高。

3. 外周血白细胞或脑脊液中可分离出 HHV－6 或 HHV－7，或血清或脑脊液中 HHV－6 或 HHV－7 的 IgM 抗体阳性、DNA 阳性，或恢复期血清或脑脊液中 HHV－6 或 HHV－7 的 IgG 抗体比急性期升高≥4 倍。

具有上述第 1～2 项者可临床诊断为本病，同时具有第 3 项可做病原学确诊。

【治疗方案】

（一）一般治疗　高热时酌情给予小量退热剂。有高热惊厥者及时退热止惊。多补充水分，可服用清热解毒的中成药。

（二）药物治疗　幼儿急疹一般不需应用抗病毒治疗。但 HHV－6、HHV－7可引起高热惊厥，也可在大脑中潜伏下来，病愈后再感冒易被激活而发生高热惊厥，部分患儿可转为癫痫。因此，目前有人认为，HHV－6、HHV－7 感染发生高热惊厥者应予以抗病毒治疗。更昔洛韦、膦甲酸钠或干扰素有抑制 HHV－6、HHV－7 复制的作用。更昔洛韦每次 5 mg/kg，每 12 小时静脉滴注 1 次，用2～4 周。膦甲酸钠 20 mg/kg，每日静脉滴注 1 次，用 2～4 周。α－干扰素10 万 U/kg，

隔日1次肌内注射，用2～4周。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　观察体温变化、皮疹与发热的关系、皮疹出现与消退情况等，有无高热惊厥。部分幼儿急疹患儿在皮疹出现前可出现前囟膨隆，但无呕吐与颈抵抗，精神反应、食欲等一般情况好，应结合临床，密切观察病情变化，等待皮疹出现。皮疹出现即可排除其他中枢神经系统感染性疾病。

2. 预后　预后较好。部分病例将来可出现高热惊厥。有脑膜炎、脑炎者预后较差，出院后需定期随访。

【治疗经验与解析】

1. 儿童 HHV-6 感染有40%表现为幼儿急疹，60%表现为无皮疹性发热，因此单纯的发热也可为 HHV-6 感染。严重的 HHV-6 感染可引起脑膜炎、脑炎。因此，如患者有频繁呕吐或颈抵抗，应及时进行脑脊液检查，给予抗病毒与脱水治疗。

2. 由 HHV-6 感染引起的高热惊厥占高热惊厥病因的30%～70%，部分患儿在高热惊厥后出现脑海马区的硬化，进而引发癫痫，还可引起年长儿、成人的传染性单核细胞增多症、坏死性淋巴结炎、多发性硬化、慢性疲劳综合征等。有人认为有必要抗病毒治疗。

3. 部分幼儿急疹早期外周血白细胞和中性粒细胞可升高，第2日下降，早期可被误诊为细菌感染而应用抗生素，之后出现皮疹又被误诊为药物疹，此为“双误诊现象”。因此，对于1.5岁以内的发热患儿，无咳嗽、流涕，体检无异常，应对症处理即可，如病程第2日白细胞和中性粒细胞不高，可不必应用抗生素，可提醒家长注意有无“热退疹出”，据此可诊断幼儿急疹。

第六节　水　痘

水痘(chickenpox)是由水痘-带状疱疹病毒引起的传染性极强的儿童期出疹性疾病，以斑疹、丘疹、疱疹、结痂为其主要特点。儿童初次感染时引起水痘，恢复后病毒可长期潜伏在脊髓后根神经节或脑神经的感觉神经节内，少数人在成年后由于各种原因使病毒激活导致带状疱疹。本病好发于冬末春初，通过直接接触、飞沫、空气传播，一次感染后可获终身免疫。儿童发病高峰以5～9岁多见。成人患水痘较小儿严重，孕妇患水痘可致流产或死胎，新生儿也可感染发病。

【诊断标准】

(一)诊断依据

1. 有水痘流行病史和接触史。

2. 皮疹相继分批出现，呈向心性分布，开始为粉红色小斑疹，很快变为丘疹、水疱，水疱疹无脐眼，周围有红晕，水疱易破溃，奇痒，数日后结痂。可见丘疹、新

旧水疱、结痂同时存在。全身症状轻，一般不发热或有低热。

3. 血常规检查白细胞计数正常，淋巴细胞相对增高。

4. 水疱液涂片检查有多核巨细胞和核内包涵体，或分离出水痘-带状疱疹病毒，或其抗原阳性，或血清水痘-带状疱疹病毒抗体滴度在2～3周后比急性期升高4倍以上。

具有上述第1、2、3项者可临床诊断为水痘，同时具有第4项可做病原学确诊。

（二）分型诊断

1. 典型水痘　符合上述诊断依据。

2. 重症水痘　也称为进展型水痘，多见于免疫功能受损、伴恶性疾病的儿童，有高热，皮疹离心性密布全身，水疱疹有脐眼，疱液可为血性，可有皮肤紫癜。

3. 先天性水痘综合征　孕母在妊娠期第8～20周患水痘，新生儿有肢体短而发育不良、低体重、皮肤瘢痕、小头、视神经萎缩、白内障、小眼球、脉络膜视网膜炎、肠梗阻、Horner综合征、脑发育不全等，多在1岁内死亡。

4. 新生儿水痘　孕母在分娩前或分娩后患水痘，新生儿可出现水痘皮疹，病情严重。也有的患儿出生时无症状，在婴儿期发生带状疱疹。

【治疗方案】

（一）一般治疗　患儿应隔离至全部疱疹变干、结痂为止。卧床休息，给予易消化的食物，保证液体及电解质平衡。加强护理，勤换衣服，保持皮肤清洁，剪短指甲、戴手套，防止抓破水疱引起继发感染。

（二）药物治疗

1. 对症处理　高热者酌情应用退热药物如对乙酰氨基酚、布洛芬，避免应用阿司匹林。奇痒哭闹者可用镇静剂、抗组胺类药物如异丙嗪，局部涂擦1%炉甘石洗剂或甲紫（龙胆紫），可外用阿昔洛韦软膏。

2. 抗病毒治疗　可应用阿昔洛韦、更昔洛韦、伐昔洛韦、干扰素等。普通病例可用阿昔洛韦片，每日20 mg/kg，分4次口服，用5～7日；或用伐昔洛韦（明竹欣），每日10 mg/kg，分2次口服，用5～7日。免疫功能低下者的水痘、重症水痘、有并发症者如水痘肺炎或水痘脑炎等须静脉滴注抗病毒药物如阿昔洛韦，每次10～15 mg/kg，每8小时1次，用5～7日；或用更昔洛韦，每日10 mg/kg，每12小时1次静脉滴注，用5～7日；或用α-干扰素，每次5～10万U/kg，每日1次肌内注射，用5～7日。

（三）并发症治疗

1. 水痘肺炎　静脉滴注上述抗病毒药物，若继发细菌感染，选用抗生素。给予止咳化痰药等。

2. 皮肤疱疹继发感染　可局部应用抗生素软膏，如莫匹罗星软膏等涂擦。并应予口服抗生素。若体温高，中毒症状重，有败血症的可能，则须静脉应用抗

生素。

3. 水痘脑炎　静脉滴注上述抗病毒药物，对症治疗如退热、止痉，甘露醇脱水、降低颅内压。具体参见“急性病毒性脑炎”一节。

4. 心肌炎　根据病情可口服辅酶 Q10、ATP 等，可静脉滴注磷酸肌酸钠、维生素 C 及果糖二磷酸钠等，控制心力衰竭，纠正心律失常。具体参见“病毒性心肌炎”一节。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　观察体温变化、水疱内容物颜色与混浊情况，注意是否有脓疱疹、皮肤出血点、紫癜。注意有无并发症如脓疱疹、皮肤脓肿、蜂窝织炎、脓毒败血症、水痘肺炎、水痘脑炎、心肌炎、心包炎、肝炎、肾小球肾炎、血小板减少症、关节炎、睾丸炎、喉炎、Reye 综合征、横贯性脊髓炎、格林-巴利综合征、面神经瘫痪等。

2. 预后　一般患者预后较好。治愈标准为发热消退、疱疹结痂后逐渐消失。免疫功能低下者的水痘、重症水痘、水痘肺炎或水痘脑炎等出院后需随访。

【治疗经验与解析】

1. 典型水痘病程 7～8 日，轻中度发热仅持续 2～4 日，若出疹 1 周后体温仍高达 40～41℃，应考虑为重症水痘，或有水痘并发症。对白血病患者、器官移植的患儿、长期使用糖皮质激素或免疫抑制剂的患儿或有恶性疾病者，要特别提高警惕，可发生重症水痘，重症水痘发生后多在 3 日内死亡。对于原有上述基础疾病者，在接触水痘后 72 小时内应用水痘-带状疱疹免疫球蛋白（VZIG）肌内注射，可预防水痘发生。一般患者如已发生水痘，不必再用 VZIG。母亲在分娩前 5 日或后 2 日内患水痘，新生儿出生后立即肌内注射 VZIG。

2. 水痘患儿禁用糖皮质激素及其他免疫抑制剂。原较长时间使用糖皮质激素的其他疾病患儿，如肾病综合征或白血病等，发生水痘后，应将糖皮质激素尽快减至最小剂量并停用，以免引起严重的出血性或播散性水痘。同时应用 α-干扰素肌内注射至皮疹结痂为止。

3. 因阿司匹林衍生物与水痘后 Reye 综合征发病有关，故患儿应避免服用阿司匹林。

4. 有人提出用西咪替丁治疗本病，每次 5～10 mg/kg，每日 3 次口服或静脉滴注，应用 5～7 日，可止痒和缩短病程。

第七节　流行性腮腺炎

流行性腮腺炎（epidemic parotitis）是由流行性腮腺炎病毒所致的急性呼吸道传染病。本病以腮腺肿痛为主，有时可累及其他唾液腺，并可延及全身各种腺组织。脑膜脑炎、睾丸炎、胰腺炎为常见并发症。本病多发于学龄前及学龄儿童，冬春季为流行高峰，呼吸道传播为主要传播途径。感染本病后可获终身免疫。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 发病前 30 日内有与腮腺炎患者的接触史。

2. 单侧或双侧以耳垂为中心非化脓性肿大并疼痛，边缘不清，触之有弹性，表面皮肤不红，颊内腮腺管口红肿。可伴颌下腺肿大。可有低或中度发热。

3. 排除化脓性腮腺炎、颈或耳前淋巴结炎、其他病毒性腮腺炎等原因引起的腮腺肿大。

4. 外周血白细胞数正常或偏低，淋巴细胞相对升高。

5. 血清抗腮腺炎病毒 S 抗体阳性，或抗腮腺炎病毒 IgM 阳性，或血、尿、唾液、腮腺管开口处拭子标本中病毒分离阳性。

具有上述第 1～4 项可临床诊断为流行性腮腺炎，同时具有第 5 项可做病原学确诊。

（二）并发胰腺炎的诊断

1. 在流行性腮腺炎患者，腮腺肿大 3～7 日，发热、上腹疼痛、压痛，呕吐，可有腹胀。

2. 血淀粉酶＞500 苏氏单位/dl，血脂肪酶＞1.5 U/dl。

（三）并发脑膜脑炎的诊断

1. 在流行性腮腺炎患者，腮腺肿大前后 2 周内，有发热、神志淡漠、头痛、呕吐、嗜睡、颈抵抗、脑膜刺激征等。

2. 脑脊液检查细胞数明显升高，大多$<500\times10^6$/L，以淋巴细胞为主，蛋白正常或稍高，糖与氯化物正常。在早期脑脊液中可分离出流行性腮腺炎病毒。可有脑电图异常。

（四）并发睾丸炎的诊断

1. 在流行性腮腺炎患者，腮腺肿大后 2 周内，有发热、头痛、呕吐、睾丸肿痛与触痛、阴囊皮肤发红水肿、下腹疼痛。

2. 睾丸炎多为单侧。

【治疗方案】

（一）一般治疗　患儿卧床休息，应隔离至腮腺肿胀完全消退后 3 日，给予半流质或软食，保证充足的液体摄入量，避免酸性或辛辣食物。保持口腔清洁。发热、头痛者给予解热镇痛药如对乙酰氨基酚、布洛芬。

（二）局部治疗　局部肿痛较重者可用金黄散、青黛散、锡类散、紫金锭、季德胜蛇药片研粉调醋外敷。局部肿痛较重者可用红外线、透热理疗或氦氖激光照射。

（三）抗病毒治疗　可口服复方板蓝根冲剂，用 5～7 日。口服利巴韦林，每日 15 mg/kg，分 3 次服 5～7 日。重症患者或有并发症者可用干扰素肌内注射，

每日 10 万 U/kg，用 5～7 日，也可静脉滴注利巴韦林，剂量疗程同口服。

（四）并发症治疗　有并发症时可给予利巴韦林静脉滴注或干扰素肌内注射。并发脑膜脑炎可应用甘露醇脱水治疗，可短期试用糖皮质激素以减轻症状。并发睾丸炎者，可给予睾丸局部冰敷并使用丁字带睾丸托支持，重症者可短期应用糖皮质激素。并发胰腺炎时须禁食，可应用生长抑素、抑肽酶、山莨菪碱，静脉滴注抗生素。并发感音性耳聋者转至耳鼻喉科诊治。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　观察体温变化、局部肿痛情况。注意观察有无并发症表现，如头痛、呕吐、嗜睡、颈抵抗、脑膜刺激征、腹痛、腹部压痛、腹胀、睾丸肿痛与触痛、阴囊皮肤发红水肿等。

2. 预后　无并发症者预后较好。有并发症者需按疾病情况进行定期随访。

【治疗经验与解析】

1. 对一般患者，有人认为利巴韦林、干扰素并不缩短病程，丙种球蛋白与腮腺炎高价免疫球蛋白也不减轻症状，无必要使用。有人认为西咪替丁静脉滴注 5～7 日有助于消肿，可以试用。对并发睾丸炎者，重症者可早期用糖皮质激素，但有学者认为疗效不定。

2. 应嘱家长避免给患儿进食酸性、辛辣或油腻食物，如醋、橘子、葱、大蒜、辣椒、洋葱、可口可乐、生硬干果、胡椒、咖喱粉、油煎炸食物、咖啡、浓茶、酒、肥肉等，以免加重腮腺肿痛。可进食米汤、蒸鸡蛋、豆浆、牛奶、藕粉、菜汤等。

3. 民间用仙人掌去皮捣烂，以食醋调成糊状外敷，可嘱家长试用。

第八节　脊髓灰质炎

脊髓灰质炎(poliomyelitis)又称小儿麻痹症，是由脊髓灰质炎病毒引起的小儿急性神经系统传染病。本病以粪—口途径为主要传播方式。流行高峰在 5～10 月份。以 4 个月至 5 岁小儿多见。根据临床表现可将本病分为：① 隐性感染，又称无症状型，占 95%；② 顿挫型，即病变止于前驱期；③ 无瘫痪型，又称脑膜炎型，病变止于瘫痪前期；④ 瘫痪型，有瘫痪期表现。脊髓灰质炎病毒有 Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ 三种血清型，相互之间无交叉免疫，感染后可获得对同型病毒的持久免疫力。服用脊髓灰质炎减毒活疫苗偶可引起弛缓性麻痹，称为疫苗相关性麻痹性脊髓灰质炎(VAPP)。

【诊断标准】

（一）诊断标准　1990 年我国卫生部制订。

1. 疑似病例　不能立即确定为其他病因的任何急性弛缓性麻痹的病例。

2. 确诊病例

(1) 与确诊为脊髓灰质炎患者有接触史，潜伏期为 2～35 日(一般 7～14 日)，

临床上表现有发热、烦躁不安、多汗、颈背强直等，热退后，出现躯体或四肢肌张力减弱，腱反射减弱或消失，并出现不对称性弛缓性麻痹，无感觉障碍，后期有肌萎缩。

(2) 发病 60 日后仍残留有弛缓性麻痹。

(3) 从粪便、脑脊液、咽拭子中分离到病毒，并鉴定为脊髓灰质炎病毒。

(4) 从脑或脊髓组织中分离到病毒并鉴定为脊髓灰质炎病毒。

(5) 1 个月内未服过脊髓灰质炎疫苗，从脑脊液或血液中查到特异性 IgM 抗体。

(6) 恢复期患者血清中抗体比急性期有 4 倍以上升高。

疑似病例加(1)或(2)可建立临床诊断。

疑似病例加(3)加(5)，或加(4)加(6)可建立实验室诊断。

（二）VAPP 诊断标准　2001 年我国卫生部制订。

1. 疑似病例　必须同时符合下列 3 项。

(1) 服用脊髓灰质炎减毒活疫苗后 4～35 日内发热，6～40 日出现急性弛缓性麻痹；麻痹后 60 日仍残留弛缓性麻痹。

(2) 有明显的下运动神经元性麻痹，无上运动神经元性麻痹体征，无明显的感觉丧失，在发病 1 个月后麻痹症状无进展，临床诊断符合脊髓灰质炎。

(3) 麻痹后未再服用脊髓灰质炎减毒活疫苗，且从患者粪便标本中只分离到脊髓灰质炎疫苗株病毒。

2. 确诊病例　疑似病例加下列任何 1 项可确诊为 VAPP。

(1) 血清或脑脊液中查到抗脊髓灰质炎病毒 IgM 抗体，并与粪便标本中只分离到的疫苗株病毒型别一致。

(2) 恢复期血清中和抗体或特异性 IgG 抗体滴度比急性期有 4 倍或 4 倍以上升高，并与分离到的疫苗株病毒型别一致。

(3) 分离到的疫苗株病毒毒力返祖试验呈阳性。

【治疗方案】

（一）前驱期与瘫痪前期

1. 一般治疗　早期卧床休息可减少瘫痪的发生或减轻其程度，保持安静，一般休息至热退 1 周，避免体力活动至少 2 周。医生也应尽量减少对肌力检查的次数，但卧床不宜过久，急性期一过即可开始被动运动。精心护理并密切观察病情变化。

2. 药物治疗　给予适量的镇静剂以减轻肌肉疼痛与感觉过敏，亦可给予局部湿热敷。应用维生素 C 静脉滴注，每日 1～3 g。病情进展症状严重者，可选用糖皮质激素，如琥珀酸氢化可的松，每日 5 mg/kg，每日 1 次静脉滴注，用 3～5 日；或用地塞米松每日 5～10 mg，静脉滴注，用 3～5 日。亦可静脉滴注免疫球蛋白，每日 400 mg/kg，共 3～5 日，或干扰素 10 万 U/kg，每日肌内注射 1 次，14 日为 1 个

疗程。

（二）瘫痪期

1. 一般治疗　注意护理，避免瘫痪肢体受压或因保暖而烫伤。盖被宜松且轻，关节应保持略屈曲位，下垫软物或小枕头，用支架置肢体于功能体位防止手、足下垂，踝关节成 90°。应给予营养丰富的饮食和大量水分。

2. 药物治疗　体温退至正常，瘫痪不再进展者，可用加兰他敏，剂量为每日 0.05～0.1 mg/ kg，开始每日 1 次，肌内注射，1 个月后改为隔日 1 次。亦可用地巴唑，剂量为每日 0.1～0.2 mg/kg，口服，每日 1～2 次。神经生长因子 2 ml，隔日肌内注射 1 次，用 1 个月。口服呋喃硫胺或维生素 B_1，亦可应用维生素 B_{12} 或甲钴胺(弥可保)。甲钴胺每日 10 μg/kg，每日静脉滴注 1 次，用 1 个月。也可应用单唾液酸四己糖神经节苷脂、胞磷胆碱等。

3. 其他治疗

(1) 延髓型麻痹：首先去除咽喉部分泌物，体位引流，头低脚高位，随时用导管吸取咽喉部分泌物。若累及呼吸中枢，患儿呼吸节律不规则，烦躁不安、发绀缺氧，应给予呼吸中枢兴奋药，严重者应予气管插管及应用人工呼吸器。

(2) 脊髓颈胸部麻痹：可引起呼吸肌(膈肌、肋间肌) 麻痹，患儿呼吸浅速。如呼吸功能尚能维持，应密切观察病情的发展，同时应用糖皮质激素，严重者则及早采用人工呼吸器。

（三）恢复期治疗

1. 药物治疗　继续应用瘫痪期治疗药物。

2. 康复治疗　治疗目的是促进瘫痪恢复，减少后遗症的发生。具体措施包括瘫痪肢体被动运动按摩，活动关节，促进肌肉血液循环等。对非瘫痪肢体应予主动运动，鼓励起床活动，可促进恢复，减少脱钙、肾结石等并发症。在发热已退尽，瘫痪不再发展时，可开始做针灸治疗，根据瘫痪肌群的分布选用适当的穴位，也可用中药针剂穴位注射。

（四）后遗症期治疗　后遗症期的患儿正处于生长发育时期，随着年龄的增长，健侧肢体较患肢活动量大，故后遗症期的治疗，不仅应注意功能恢复，也应注意促进肌肉发育。治疗要坚持不懈，综合运用多种方法，配合按摩、锻炼，纠正畸形，改善功能，最大限度减少致残的程度。若遗留肢体畸形不能恢复，可根据其特点、性质及患儿年龄，选择夹板、矫形鞋或矫形手术，外科手术治疗应于 2 年后进行。

（五）并发感染的治疗　呼吸肌麻痹有肺部感染时，可依据细菌敏感试验选用有效的抗生素。膀胱肌麻痹而致尿潴留者常引起细菌感染，若经常导尿更会加重尿路感染，故尽量采用压迫膀胱排尿法，或尽量缩短留置导尿时间，并注意严格执行无菌操作。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　在前驱期与瘫痪前期，观察体温、消化道与呼吸道症状与体征，有无肌肉强直灼痛，三脚架征、吻膝试验、头下垂征是否阳性。在瘫痪期观察呼吸运动、吞咽、血压、心率、意识、体温等，进行脑神经检查、脑膜刺激征、锥体束征、腱反射、浅反射、吞咽反射、各种感觉、肌力、肌张力等检查。

2. 随访　在恢复期与后遗症期，随访观察肢体的肌力、肌张力、腱反射、运动功能等。治疗有效可终止各期病变进展，病情缓解、呼吸正常、无并发症、瘫痪停止发展者为好转。

【治疗经验与解析】

1. 体温降至正常之前，避免肌内注射或手术，以免诱发或加重肌肉麻痹。

2. 由于脊髓灰质炎与格林-巴利综合征的治疗相似，均可应用大剂量免疫球蛋白、神经营养药物与呼吸支持治疗，区别不清时可暂拟诊，先以大剂量免疫球蛋白等进行治疗。

3. 对于呼吸肌麻痹或呼吸衰竭而需气管切开、机械辅助呼吸的患者，应向家长交代气管切开的适应证、目的、必要性和可能发生的呼吸机相关性肺炎（VAP），以取得家长的同意，必要时需要家长在病历上签名以示同意。由于涉及医疗法律与纠纷问题，对 VAPP 的疑似病例与确诊病例，其诊断应由防疫部门人员告知家长。临床医护人员不应在家长面前谈论 VAPP 病因。

第九节　流行性乙型脑炎

流行性乙型脑炎（epidemic encephalitis B）简称乙脑，是由流行性乙型脑炎病毒引起的急性中枢神经系统感染性疾病。临床上以夏季急骤高热、头痛、呕吐、嗜睡、惊厥、昏迷为特征。本病经蚊虫传播，故有明显的发病季节，在南方为 6～8 月份，北方为 7～9 月份。猪为主要传染源。人感染乙脑病毒后，可发生显性或隐性感染，在人体内发生病毒血症的期限不超过 5 日，所以患者并不是主要的传染源。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 在流行季节内发病，有蚊子叮咬史，多发生于 10 岁以下儿童。

2. 有以神志改变为主的神经系统症状体征，初期主要表现有高热、寒战、精神不振、嗜睡、头痛和呕吐，部分病例可呈现脑膜刺激征，婴儿可有前囟饱满。极期神志改变加重，转入昏迷或半昏迷，频繁抽搐，中枢性呼吸衰竭，严重时发生脑疝。初期脑脊液细胞数与中性粒细胞升高，蛋白轻度升高，糖与氯化物正常。

3. 排除其他引起中枢神经系统症状、体征的疾病。

4. 实验室检查可见：① 近 1 个月未接种乙脑疫苗者，血或脑脊液中乙脑病毒特异性 IgM 抗体的检测阳性。② 用免疫荧光试验检测血或脑脊液中乙脑病毒抗

原阳性。③ 从血、脑脊液或脑组织中分离出乙脑病毒。④ 恢复期血清乙脑病毒特异性 IgG 抗体比初期升高 4 倍以上或恢复期血清乙脑病毒特异性 IgG 抗体阳性而初期为阴性。

具有上述前 3 项可临床诊断本病，同时具有上述实验室检查中任何一项可做病原学确诊。

（二）分型诊断

1. 轻型　体温不超过 39℃，可有轻度嗜睡、头痛、呕吐，神志始终清楚，无抽搐及呼吸困难，无颅内压增高及脑膜刺激征。病程在 1 周左右，无后遗症。

2. 普通型　发热达 39～40℃，有头痛、呕吐等颅内压增高的表现，有明显嗜睡或半昏迷，可有抽搐，脑膜刺激征明显，病理反射阳性，浅反射消失。病程多在 10 日左右，一般无后遗症，部分病例在恢复期仍有轻度精神神经症状。

3. 重型　持续 40℃以上高热，昏迷、反复抽搐伴持续性肢体强直，颅内压增高，脑膜刺激征明显，有定位体征，有明显的呼吸困难和缺氧表现。病程多在 2 周以上，多数病例有后遗症。

4. 极重型　持续发热 40～41℃，持续或反复惊厥，深度昏迷，四肢强直，中枢性呼吸衰竭，出现脑疝，痰多导致上呼吸道阻塞。死亡率达 50%以上，存活者均留有后遗症。

【治疗方案】

（一）一般治疗　加强护理，严密观察病情变化，注意患儿意识、体温、呼吸、心率、血压、出入量等。保持口腔清洁，惊厥者防止舌咬伤，定期翻身拍背，保持呼吸道通畅，雾化吸入药物，严防痰液、呕吐物进入气道引起窒息。保持皮肤清洁干燥，防止褥疮。按病情给予流质或半流质，不能进食者可给予鼻饲或静脉补充营养，但补液不宜过多，以免加重脑水肿。

（二）急性期治疗

1. 抗病毒治疗　早期应用干扰素、聚肌胞、膦甲酸钠、人免疫球蛋白可能有一定疗效。有报道应用乙脑特异性免疫球蛋白、人源化乙脑病毒单克隆抗体，取得较好疗效。α-干扰素 10 万 U/kg，每日肌内注射 1 次，用 7～10 日；利巴韦林 15 mg/kg，每日静脉滴注 1 次，用 7～10 日；或膦甲酸钠每日 40 mg/kg，分 2 次静脉滴注，用 10～14 日；或静脉滴注免疫球蛋白，400 mg/kg，每日 1 次，用 7～10 日。人源化乙脑病毒单克隆抗体 5 ml，入院后 24 小时内一次性静脉滴注。

2. 降温　应用退热剂如对乙酰氨基酚、布洛芬，物理降温，如头部冰枕、冷盐水灌肠等，将体温控制在 39℃以下。持续高热、反复惊厥者应用亚冬眠疗法，静脉推注或肌内注射氯丙嗪与异丙嗪，每次各 1 mg/kg，每 4～6 小时 1 次。

3. 抗惊厥　惊厥与高热、颅内压增高、脑实质炎症、呼吸道分泌物阻塞、缺氧、脑性低钠血症、低血钙等有关，应分析惊厥原因，分别处理，如降温、应用甘露醇降低颅内压、吸除痰液、吸氧，纠正水与电解质紊乱、代谢性酸中毒和低血钙。以慢

作用的抗惊厥药物为基础定时用药，在全身性抽搐时加用速效止惊药。可肌内注射地西泮（安定）、异戊巴比妥钠，10%水合氯醛灌肠等。

4. 解除呼吸道梗阻　定时雾化吸入糜蛋白酶与地塞米松，应用沐舒坦或乙酰半胱氨酸稀化痰液，定时与随时吸痰，必要时做气管切开以利吸痰。

5. 防治中枢性呼吸衰竭　鼻导管持续吸氧。20%甘露醇每次 5 ml/kg，静脉推注，每 4～6 小时 1 次。地塞米松每次 0.5 mg/kg，静脉推注，每 6～8 小时 1 次，可用 3～5 日。呋塞米（速尿）每次 1 mg/kg，静脉推注，每 6～8 小时 1 次。纳洛酮每次 0.1 mg/kg，静脉推注，每 4 小时 1 次。山莨菪碱每次 0.03 mg/kg，静脉推注，每 15～30 分钟重复使用。山梗菜碱每次 0.1 mg/kg，静脉推注，每 4 小时 1 次。严重者气管切开，应用人工呼吸机。

6. 脑水肿处理　应用电冰帽或冰枕头部降温，联用上述的甘露醇、呋塞米、地塞米松。

（三）恢复期治疗　恢复期肢体瘫痪者可采取物理疗法和功能锻炼。可应用针灸疗法、推拿按摩等。对癫痫、失语等精神症状可应用高压氧治疗。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　观察体温、神志、呼吸、心率、血压、出入量等。注意检查各种神经系统体征，如脑膜刺激征、锥体束征、深浅反射、肌张力、瞳孔大小与对光反射、眼底情况等。检查血常规、血气分析、血电解质、血生化与脑脊液等。疑有继发肺部感染时进行 X 线胸片检查。

2. 预后与随访　本病预后较差，病死率较高。昏迷者可并发肺炎、褥疮、尿路感染等，部分死亡。存活者多在 6 个月内恢复，但 5%～20%患者有后遗症，包括失语、癫痫、精神障碍等。出院后定期随访进行中枢神经系统检测。

【治疗经验与解析】

1. 对惊厥患者应用镇静剂如地西泮（安定）、异戊巴比妥钠、氯丙嗪，有一定呼吸抑制作用，应用时缓慢静注并注意呼吸变化。镇静剂可交替使用，不能同时应用。如治疗中出现呼吸停止，应立即停止注射，并密切观察，必要时应用呼吸兴奋剂。水合氯醛灌肠不抑制呼吸，可反复使用。也可用不良反应小的乙酰丙嗪代替氯丙嗪。

2. 中枢呼吸兴奋剂中山梗菜碱（洛贝林）、尼可刹米（可拉明）较安全，而回苏林可诱发惊厥，应慎用。

3. 糖皮质激素的使用尚有争议。过去主张用于重型与极重型患者，有减少炎症与脑水肿，退热，减少炎性细胞因子释放的作用，用药时间不超过 3～5 日。但目前有人认为有降低免疫力、导致继发感染、促发胃肠道出血的作用，且疗效并不显著，应慎用或不用。

4. 非特异性抗病毒治疗的疗效尚不清楚。国内河北医科大学报道应用膦甲酸钠治疗重症乙脑，疗程 10～14 日，体温在 1～3 日内降至正常，疗效较快而好，可

以试用。

5. 对于呼吸衰竭而需气管切开、机械辅助呼吸的患者，应向家长交代气管切开的适应证、目的、必要性和可能发生的呼吸机相关性肺炎（VAP），以取得家长的同意，必要时需要家长在病历上签名以示同意。

6. 对于恢复期的患者，以后有可能发生瘫痪、癫痫、失语、智力低下等后遗症，在出院时须向家长交代可能发生的后遗症，说明康复治疗的长期性，以取得家长的理解与合作，最大限度地减少致残的程度。

第十节　传染性单核细胞增多症

传染性单核细胞增多症（infectious mononucleosis）是由EB病毒（EBV）引起的单核-巨噬细胞系统的急性增生性传染病。临床上以发热、淋巴结肿大、咽峡炎、皮疹、肝脾大为临床特征。本病多见于学龄前与学龄儿童，主要由飞沫与唾液经呼吸道传播，其次经密切接触传播。6岁以下患儿表现为轻症或隐性感染，病后可获得持久性免疫。病程2～3周，常有自限性，预后良好。

【诊断标准】

1. 临床症状　至少3项以上阳性：① 发热；② 咽炎、腭扁桃体炎；③ 颈部淋巴结肿大（1 cm以上）；④ 肝脏大（4岁以下2 cm以上，4岁以上可触及）；⑤ 脾脏大（可触及）。

2. 血象检查　① 白细胞分类淋巴细胞占50%以上或淋巴细胞总数高于$5.0\times10^9/L$；② 异型淋巴细胞达10%以上或总数高于$1.0\times10^9/L$。

3. EB病毒抗体检查　急性期EB核抗原（EBNA）阴性；以下1项为阳性：① 病毒衣壳抗原VCA-IgM抗体初期阳性，以后转阴；② 双份血清VCA-IgG抗体滴度4倍以上升高；③ 早期抗原EA-IgG一过性升高；④ VCA-IgG抗体初期阳性；EB病毒核抗原（EBNA）抗体（或抗S抗体）后期阳转。

4. EB病毒DNA检查　血液、唾液、口咽上皮细胞、尿液或组织中的EBV-DNA阳性。

5. EB病毒抗原检查　鼻咽拭子直接测定EA_D抗原阳性。

符合上述临床症状和血象检查，同时具备第3～5项之一，可确诊为本病。

【治疗方案】

（一）一般治疗　有发热者应卧床休息，注意口腔清洁及水和电解质平衡。咽痛者给予流质饮食。高热患者可用物理降温。

（二）对症治疗　高热患者可用退热剂。咽痛者给予盐水漱口或西瓜霜润喉片、银黄含化片含服。对发热高、咽痛剧烈者，应注意咽部继发细菌感染，可做咽拭子培养及给予抗生素。对脾大显著者应避免剧烈运动及按压，以防破裂。对咽喉水肿引起严重喉梗阻的患者，须及时做气管切开。

（三）抗病毒治疗　更昔洛韦、干扰素早期治疗可缓解症状及减少口咽部排毒量，但对 EBV 潜伏感染无效。也可应用阿昔洛韦、EBV 特异性免疫球蛋白进行治疗。更昔洛韦每次 5 mg/kg，每 12 小时 1 次静脉滴注，用 7 日后再改为每日 1 次，再用 7 日；或用 α-干扰素每日 10 万 U/kg，每日 1 次肌内注射，用 5～7 日；或用阿昔洛韦每次 5 mg/kg，每 8 小时 1 次静脉滴注，用 7～14 日。

（四）合并症与并发症治疗

1. 合并症　对重症肝炎伴有严重黄疸、喉水肿、心肌炎、心包炎、溶血性贫血、血小板减少性紫癜及中枢神经系统严重合并症者，除给予相应的对症处理外，可用糖皮质激素治疗 7～10 日，如口服泼尼松，或用地塞米松或氢化可的松静脉滴注。

2. 并发症　对并发细菌感染如喉炎、咽炎、支气管炎、肺炎等，可根据病原学应用相应的抗生素治疗。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　观察体温、咽部充血与疼痛情况、颈部与全身淋巴结肿大情况、肝脾大情况。注意复查血常规与肝功能，观察异型淋巴细胞与肝功能变化。

2. 预后　无合并症与并发症者预后良好。有并发症者病死率 1%～2%，大多死于脑炎、心肌炎、脾破裂、胃肠道出血、肝功能衰竭及继发感染。

【治疗经验与解析】

1. 抗生素的试验性治疗可作为鉴别诊断的方法。约 5%传染性单核细胞增多症患者的咽拭子培养有溶血性链球菌生长，而传染性单核细胞增多症的皮疹又可为猩红热样，因此可误诊为猩红热。如按此而应用抗生素治疗 3 日后症状无改善，应考虑有传染性单核细胞增多症的可能。传染性单核细胞增多症患者有咽痛，腭扁桃体红肿，可见白色分泌物，与化脓性扁桃体炎几乎一样，如按此而应用抗生素治疗 3 日后症状无改善，应该观察有无淋巴结、肝脾大，血片中找异型淋巴细胞，注意传染性单核细胞增多症的可能。

2. 对诊断暂时不能确定的小儿，应向家长交代诊断治疗程序。对皮疹为猩红热样、临床表现有传染性单核细胞增多症可能的患者，以及对于诊断为化脓性扁桃体炎，又不能排除传染性单核细胞增多症可能的患者，可同时应用抗生素与抗病毒药物，等待有关化验结果，但须向家长交代。对于诊断为传染性单核细胞增多症的患者，应向家长说明可能发生的合并症与并发症。

3. 更昔洛韦治疗 EBV 感染疗效优于阿昔洛韦。有人认为阿昔洛韦对改善症状及缩短病程无明显作用。两种药均可引起白细胞与血小板减少，治疗期间每周查血常规，白细胞$<2.0\times10^9$/L 应停药。

4. 合并咽部细菌感染、支气管炎、支气管肺炎者应用抗生素治疗时，须避免应用易产生皮疹的氨苄西林。应用氨苄西林或阿莫西林后出现药物性皮疹亦是 EBV 感染的临床特点之一。

第十一节　慢性活动性EB病毒感染

慢性活动性EB病毒感染(chronic active EB virus infection, CAEBV)是由于机体对EB病毒的特异性免疫不全,导致EB病毒反复或持续数月以上的活动性感染所产生的临床症候群。本病中EB病毒感染的细胞主要有T细胞及NK细胞,可分为T细胞型及NK细胞型。而传染性单核细胞增多症中,EB病毒感染的细胞基本是B细胞。此病多见于幼儿,临床表现与传染性单核细胞增多症相似但较严重,无自限性,可持续数月至1年以上,可反复发作,有对蚊虫叮咬的变态反应,即蚊虫叮咬后红肿面积大,形成水疱、溃疡。高丙种球蛋白血症,而细胞免疫低下,出现异常高滴度的抗EB病毒早期抗原抗体,缺乏EB病毒核抗原抗体,可导致EB病毒相关性嗜血细胞综合征(EB virus-associated hemophagocytic syndrome, EBV-HPS)。比传染性单核细胞增多症易发生并发症。

【诊断标准】

(一)慢性活动性EB病毒感染诊断标准

1. EB病毒初感染时间不明的病例

(1) 持续性或反复性发热、皮疹。

(2) 淋巴结肿大或肝脾大。

(3) 慢性肝炎或间质性肺炎。

(4) 全血细胞减少或病毒性嗜血细胞综合征。

(5) 蚊虫叮咬过敏或NK细胞增加,$CD8^+$或$HLA-DR^+$的T细胞增加。

(6) 病原学依据:① EB病毒抗体升高,病毒衣壳抗原VCA-IgG≥1:640,早期抗原EA-IgG≥1:160,VCA-IgA≥1:20;或② 病变组织或末梢淋巴细胞或外周血存在EB病毒DNA;或③病变组织或外周血检测出EBER-1阳性细胞。

具备以上第(1)~(5)项中两项以上且症状持续3个月以上或反复发病数次,并同时具备第(6)项病原学依据,可确诊为本病。

2. 继EB病毒初感染后发病的病例　具备以上第(1)~(5)项中两项以上且症状持续6个月以上,且符合第(6)项病原学依据之①,可确诊为本病。

(二)EB病毒相关性噬血细胞综合征诊断标准　引自2004年国际组织细胞协会《噬血细胞淋巴组织细胞增生症诊断标准》。

1. 分子生物学诊断符合家族性疾病的已知基因缺陷,如穿孔素(perforin)基因、突触融合蛋白11(syntaxin 11)、munc13-4等。

2. 符合以下诊断标准(1)~(8)条中的5条:

(1) 发热:持续时间≥7日,最高体温≥38.5℃。

(2) 脾大:脾脏肋下≥3 cm。

(3) 血细胞减少:外周血有2系或3系受累,不是由于骨髓增生减低或增生异

常所致，血红蛋白<90 g/L，血小板<100×10^9/L，中性粒细胞<1.0×10^9/L。

(4) 高甘油三酯血症或低纤维蛋白原血症：甘油三酯（空腹）≥3.0 mmol/L或高于同年龄正常值加3个标准差，纤维蛋白原≤1.5 g/L或低于同年龄正常值加3个标准差。

(5) 骨髓或脾或淋巴结发现噬血细胞存在，无恶性病变证据。

(6) NK细胞活性降低或完全缺少。

(7) 血清铁蛋白≥500 μg/L。

(8) 可溶性CD25（可溶性IL-2受体）≥2 400 U/ml。

符合上述标准中第1项或第2项，可作出噬血细胞淋巴组织细胞增生症（噬血细胞综合征）的诊断。发病前2～6周有EB病毒感染史，具备EB病毒感染的病原学依据，符合上述噬血细胞综合征诊断标准，即可诊断为EB病毒相关性噬血细胞综合征。

【治疗方案】

（一）抗病毒治疗　应用更昔洛韦每次5 mg/kg，每12小时1次静脉滴注，疗程1个月。或用阿昔洛韦每次5 mg/kg，每8小时1次静脉滴注，疗程1个月。

（二）免疫调节治疗

1. 干扰素　γ-干扰素、α-干扰素具有抗病毒、促进B细胞分化、增强NK细胞活性等作用，有助于机体清除EBV及EBV感染细胞，可作为选择性治疗方法之一。干扰素每日10万U/kg，每日1次肌内注射，疗程1～2个月。

2. 白介素-2(IL-2)　可诱导EBV特异性细胞毒T细胞(CTL)的产生，能抑制EBV相关的T淋巴细胞和B淋巴细胞增殖性疾病，用于治疗CAEBV和合并NK细胞活性下降的病例。剂量500～1 000 U，每日1次肌内注射，疗程1～2个月。

3. 抗体　抗B淋巴细胞(抗CD21和CD24)抗体对EBV相关性B细胞淋巴组织增生和先天性免疫缺陷综合征有一定疗效。可试用大剂量静脉用免疫球蛋白(IVIG)，IVIG可能作为细胞因子和病原体的特异性抗体，可缓解细胞因子造成的多脏器功能损害。

4. EBV特异性CTL　可唤醒免疫缺陷患者EBV特异性细胞免疫反应，改善CAEBV相关症状并使病毒免疫血清学正常化，是安全、有效的治疗轻、中度CAEBV的方法。

（三）化学治疗　应用包括依托泊苷(VP16)、替尼泊苷(VM26)、糖皮质激素、环孢素A(CSA)在内的化学治疗。细胞毒类药物可减轻EBV感染或克隆增殖的淋巴细胞和巨噬细胞的活性，能诱导细胞凋亡。糖皮质激素可以杀伤淋巴细胞，减轻细胞因子的释放和抑制巨噬细胞活性，诱导抗原提呈细胞分化。环孢素A对活化的T细胞有明显抑制作用。可应用淋巴瘤化疗方案等，参见“非霍奇金淋巴瘤”一节。

（四）干细胞移植　治疗目的为重建机体对EBV的有效免疫，彻底消除被

EBV 感染或克隆增殖的淋巴细胞。异体外周血或骨髓干细胞移植为彻底治疗本病的根本方法。同种骨髓移植对一些反复的病例尤其对 T 细胞型和先天性免疫缺陷综合征的患儿为最终治疗手段。移植非亲属的脐血造血干细胞移植适用于对化学免疫治疗不耐受或无 HLA 配型相合的骨髓干细胞移植的患儿，移植后血液学指标恢复，外周血中 EBV－DNA 持续 15 个月呈阴性。输注自体或供体 EBV 特异性 T 细胞和造血干细胞移植是有前景的治疗。因 CAEBV 患者常有多器官损害及严重合并症，干细胞移植后发生移植相关性并发症的概率较大。

（五）EB 病毒相关性噬血细胞综合征的治疗　引自 2004 国际组织细胞协会 HLH 研究小组的《HLH－2004 方案》。

1. 初始治疗（1～8 周）　口服地塞米松，每日 10 mg/m^2 服 2 周，然后剂量减半再服 2 周，然后每日 2.5 mg/m^2 服 2 周，第 7 周每日 1.25 mg/m^2，第 8 周减停。VP16 静脉滴注，每次 150 mg/m^2，每周 2 次用 2 周，然后改为每周 1 次用 6 周。如中性粒细胞＜0.5×10^9/L，同时骨髓增生低下，则可开始即为每周 1 次。CSA 初始剂量为每日 4～6 mg/kg，分 2 次口服，连服 1 年。注意血药质量浓度监测，维持血 CSA 浓度在 200 μg/L（肾功能正常时）。如初始治疗 2 周后神经系统症状持续进展，或脑脊液检查无改善，应用鞘内注射治疗。在第 15、22、29、36 日进行甲氨蝶呤（MTX）与地塞米松二联鞘注，共 4 次，剂量参见“急性淋巴细胞白血病”一节。初始治疗期间的支持治疗，包括广谱抗生素的应用、预防性应用磺胺甲基异噁唑、口服抗真菌药物、雷尼替丁或其他保护胃肠道的药物。

2. 维持治疗（9～40 周）　除继续口服 CSA 外，VP16 静脉滴注，150 mg/m^2，每 2 周 1 次，共 1 年。地塞米松口服，每日 10 mg/m^2，每 2 周连用 3 日，共 1 年。初始治疗和维持治疗期间，每 4 周 1 次应用 IV IG 静脉滴注，每次 0.5 g/kg。

3. 免疫治疗　严重 EBV－HPS 或以上治疗无效时可尝试其他治疗，可应用抗胸腺球蛋白（ATG）静脉滴注，每日 10 mg/kg 用 5 日。抗血栓素Ⅲ（ATⅢ），每日 80 U/kg 用至症状改善。其他包括各种蛋白酶抑制剂如尿抑制素（2 500～5 000 U /次）、加贝脂每日 20～39 mg/kg、萘莫司他（10 mg/次），直至症状改善，或者可试验性应用烷化剂抗肿瘤药物，羟基脲每日 400～700 mg/m^2，口服 4～8 周。可应用抗 IL－2 受体的人源化单克隆抗体-达利珠单抗、抗 TNF－2α 单克隆抗体-英夫利昔单抗。

4. 造血干细胞移植　EBV－HPS 的根治性治疗是同种异体造血干细胞移植。

5. 成分输血　补充红细胞悬液、血小板等，纠正血细胞减少。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　观察体温、肝脾大、淋巴结肿大、贫血、皮疹、黄疸、腹泻等变化。观察合并症如全血细胞减少、间质性肺炎、心肌炎、冠状动脉瘤、血小板减少性紫癜、溶血性贫血、病毒相关性噬血综合征、肾功能不全、脑炎、脑膜炎、末梢神经炎、淋巴瘤、葡萄膜炎，给予相应治疗。T 细胞类型的 CAEBV 主要表现为发热，抗病

毒衣壳抗原 VCA-IgG、IgM 及抗病毒早期抗原 EA-IgG 升高；NK 细胞类型的 CAEBV 主要表现为蚊虫过敏及相应的皮肤损害，骨髓或外周血中大颗粒细胞增多及 IgE 滴度升高。病程中可出现严重的合并症。

2. 预后　本病预后较差。患病后半数患儿在 4～5 年后死亡，其中因多脏器功能不全而死亡者占半数。其他较常见的死亡原因为恶性肿瘤、机会性感染及 EBV-HPS。噬血细胞综合征未经治疗者病死率高。与死亡相关的危险因素有低血小板、低血红蛋白、低纤维蛋白原、高 r-IFN 血症等，而低血小板、低纤维蛋白原血症时，患儿随时有并发消化道、皮肤、肺、脑等部位大量出血而死亡的可能。

【治疗经验与解析】

1. 对于慢性活动性 EB 病毒感染的治疗，迄今为止还没有疗效肯定的药物。抗病毒药物阿昔洛韦、更昔洛韦或阿糖腺苷等，有报道有效。干扰素治疗可使病情缓解，但尚无长期效果的追踪报道。有报道白介素-2 对 40%的患者有效，但随后的后续报道大部分无效。免疫球蛋白可中和细胞外病毒，但无成功治疗该病的报道。应用糖皮质激素、抗肿瘤药物如环孢素 A、VP16、长春新碱、蒽环类药物等，以及化疗方案 CHOP 等，在短期内可控制症状，缓解病情，但不能达到治愈的效果，病情仍会进展。EBV 特异性 CTL 治疗可改善症状，但也有治疗无效并诱发感染的报道。造血干细胞移植后的免疫重建可使患者的 EBV 特异性 CTL 活性恢复，外周血 EBV-DNA 滴度下降，但并发症多，有近 1/2 病例在移植后死亡。目前各种治疗均在探讨之中。

2. X 连锁淋巴组织增殖性疾病(XLP)患儿，对 EB 病毒特别敏感，感染后可发生暴发性或致死性传染性单核细胞增多症(FIM)，表现为急性重型肝炎、肝功能衰竭、骨髓造血功能衰竭、发热、肝脾大、淋巴结肿大、淋巴组织坏死、IgG 低下，发生噬血细胞综合征。诊断参见“免疫缺陷病”一节。该病比慢性活动性 EB 病毒感染继发噬血细胞综合征更严重，发展急骤，短期内(<1 个月)死亡。治疗包括造血干细胞移植、HLH-2004 化疗方案、大剂量静脉输注免疫球蛋白、抗 CD20 单抗(美罗华)、控制 EBV 感染等。

第十二节　艾滋病

艾滋病是获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)的简称，是由人类免疫缺陷病毒(HIV)侵犯 $CD4^+$ T 淋巴细胞，使机体免疫功能严重受损的一种慢性传染性致死性恶性疾病。HIV 存在于受感染者的血液、精液、唾液和泪液中，可通过性、血液和母婴间 3 种途径传播，小儿 HIV 感染主要由母婴传播途径获得，其次由输血或血液制品获得。AIDS 并不通过食物、水、昆虫或无意接触而传播。

【诊断标准】　引自 2003 年中华医学会儿科学分会感染学组与免疫学组《小儿 HIV 感染和艾滋病诊断及处理建议》。

（一）小儿无症状HIV感染

1. 流行病史　① HIV感染母亲所生的婴儿；② 输入未经抗HIV抗体检测的血液或血液制品史。

2. 临床表现　无任何症状、体征。

3. 实验室检查　≥18个月儿童，HIV抗体阳性并经确认试验（蛋白印迹试验或免疫荧光检测实验）证实者；患儿血浆中HIV－RNA（＋）。

4. 确诊标准　① ≥18个月小儿，具有相关流行病史，实验室检查中任何一项阳性可确诊。② ＜18个月小儿，具有相关流行病史，2次不同时间的血浆样本HIV－RNA（＋）可确诊。

（二）小儿AIDS

1. 流行病史　同无症状HIV感染。

2. 临床表现　不明原因的持续性全身淋巴结肿大（直径＞1厘米）、肝脾大、腮腺炎，不明原因的持续发热＞1个月，慢性反复发作性腹泻，生长发育迟缓，体重下降明显（3个月下降＞基线10％），迁延难愈的间质性肺炎和口腔真菌感染，常发生各种机会性感染、脑病、反复细菌感染、反复水痘－带状疱疹病毒或单纯疱疹病毒感染等。小儿AIDS特点为：① HIV感染后潜伏期短，起病较急，进展快；② 偏离正常生长曲线的生长停滞是小儿HIV感染的一种特殊表现；③ 易发生反复的细菌感染，特别是对多糖荚膜细菌更易感染；④ 慢性腮腺炎和淋巴细胞性间质性肺炎常见；⑤ 婴幼儿易发生脑病综合征，且发病早、进展快、预后差。

3. 实验室检查　HIV抗体阳性并经确认试验证实；患儿血浆中HIV－RNA（＋）；外周血$CD4^+$ T淋巴细胞总数减少，$CD4^+$细胞占淋巴细胞百分比减少（表5－1）。

4. 确诊标准　患儿具有一项或多项临床表现，≥18个月患儿HIV抗体阳性并经确认试验证实，或HIV－RNA（＋）者；＜18个月患儿2次不同时间的血浆样本HIV－RNA（＋）可确诊。

（三）免疫状况判定　见表5－1。

表5－1　不同年龄患儿基于$CD4^+$细胞计数和$CD4^+$细胞占淋巴细胞百分比的免疫状况分类

免疫学分类	＜1岁	1～5岁	6～12岁
无抑制	≥1.5×10^9/L（≥25％）	≥1.0×10^9/L（≥25％）	≥0.5×10^9/L（≥25％）
中度抑制	（0.75～1.49）×10^9/L（15％～24％）	（0.5～0.99）×10^9/L（15％～24％）	（0.2～0.49）×10^9/L（15％～24％）
重度抑制	＜0.75×10^9/L（＜15％）	＜0.5×10^9/L（＜15％）	＜0.2×10^9/L（＜15％）

【治疗方案】 主要引自2003年中华医学会儿科学分会感染学组与免疫学组《小儿HIV感染和艾滋病诊断及处理建议》和2005年卫生部《艾滋病诊疗指南》。

（一）一般治疗 卧床休息，严格按体液隔离要求隔离患者，严格做好饮食卫生，给予富含蛋白质、维生素的饮食，必要时经静脉补充营养，补充维生素特别是维生素 B_{12} 和叶酸。加强口腔护理，保持皮肤干燥清洁，防止继发的细菌、真菌或寄生虫感染，纠正水与电解质紊乱。对低丙种球蛋白血症的患儿可静脉滴注免疫球蛋白。

（二）抗病毒治疗

1. 治疗指征

(1) 具有HIV感染的临床症状。

(2) $CD4^+$ T细胞绝对数或百分率下降，达到中度或严重免疫抑制。

(3) 年龄≤1岁患儿，无论其临床、免疫学或病毒负荷状况。

(4) 年龄≥1岁患儿，应严密监测其临床、免疫学和病毒负荷状况。一旦发现以下情况立即开始治疗：① HIV-RNA复制物数量高(血浆HIV-RNA>30 000拷贝/ml)或进行性增高。② $CD4^+$ T细胞计数或百分率很快下降，达到中度免疫学抑制。③ 出现临床症状。

2. 治疗原则 ① 联合用药，应用高效抗反转录病毒疗法(HAART)，即鸡尾酒疗法，儿童治疗首选3种抗病毒药物联合治疗方案，疗程2年以上。② 采用最大剂量，维持最佳顺应性。③ 定期复查病毒载量与免疫功能。④ 治疗失败而调整方案时，至少更换2种以上药物。

3. 治疗药物 目前国际上有4类药物，共24种，分为：① 核苷类反转录酶抑制剂(NRTIs)：包括齐多夫定(AZT)、拉米夫定(3TC)、去羟肌苷(ddI)、扎西他滨(ddC)、司坦夫定(d4T)、阿巴卡韦(ABC)、替诺福韦(TDF)等；② 非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTIs)：包括奈韦拉平(NVP)、依非韦伦(EFV)、地拉夫定(DVD)等；③ 蛋白酶抑制剂(PIs)：包括茚地那韦(IDV)、奈非那韦(NFV)、利托那韦(RTV)、洛匹那韦(LPV)、沙喹那韦(SQR)、安普那韦(APV)等；④ 融合抑制剂(FIs)：恩夫韦地(ENF)。推荐儿童使用的一线药物包括2种NRTIs加1种非核苷类药物(NVP或者EFV)，其中2种NRTIs+EFV用于3岁以上或能够吞服胶囊的儿童，2种NRTIs+NVP用于3岁以下或不能吞服胶囊的儿童。替代方案为2种NRTIs加一种PIs。PIs首选LPV或RTV；由于IDV需要大量饮水，并需要8小时服用1次，故推荐为次选。

4. 治疗方案 ① 一线推荐方案：AZT(或d4T)+3TC+EFV(或NVP)。② 替代方案：AZT(或d4T)+3TC+IDV，ddI+d4T+EFV(或NVP)，AZT+ddI+EFV(或NVP)。

● 核苷类反转录酶抑制剂(NRTI)

(1) 齐多夫定(AZT)：静脉滴注每次120 mg/m^2，每6小时1次，滴注1小时

以上，疗程2周，然后改口服。每次口服5～6 mg/kg，或160 mg/m²，每8小时1次。新生儿及婴幼儿每次2 mg/kg，每6小时1次。早产儿每次1.5 mg/kg，每12小时1次，2周后增至2 mg/kg，每8小时1次。齐多夫定不良反应有头痛、药物热、皮疹、胃肠道反应、骨髓抑制、肝脂肪变性、乳酸酸中毒、肌肉病变等。不能与d4T合用。

(2) 去羟肌苷(ddI)：又称为双脱氧肌苷或去羟肌苷(地丹诺辛)，儿童每次120 mg/m²，新生儿与婴幼儿每次50 mg/m²，每12小时1次餐前口服。不良反应有头痛、恶心、呕吐、胰腺炎、发热、皮疹、肝脂肪变性、乳酸酸中毒、周围神经炎、骨髓抑制等。与IDV、RTV合用应间隔2小时；与d4T合用会使两者的不良反应叠加。

(3) 扎西他滨(ddC)：又称为双脱氧胞苷，每次0.005～0.01 mg/kg，每8小时1次口服。不良反应有周围神经炎、发热、皮疹、口唇及踝部水肿。

(4) 拉米夫定(3TC)：儿童每次4 mg/kg，新生儿2 mg/kg，每12小时1次口服。不良反应少，偶有头痛、恶心、腹泻。与齐多夫定有协同作用。

(5) 司坦夫定(d4T)：每次1 mg/kg，每12小时1次口服，体重＞30 kg按30 kg计算。不良反应有外周神经炎、肝脂肪变性、乳酸酸中毒。不能与AZT合用，与ddI合用会使二者的不良反应叠加。

(6) 阿巴卡韦(ABC)：每次8 mg/kg，每12小时1次口服，每次最大量＜300 mg，＜3个月婴儿不宜服用。不良反应有恶心、呕吐、腹泻，少数患者可发生致死性过敏反应，一旦怀疑有过敏反应须立即停用，且终身不能再用。

(7) 其他：泰诺福韦(TDF)、阿迪夫韦(PMEA)、替诺夫韦(PMPA)、氟代拉米夫定(FTC)等。

● 非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTI)

(1) 依非韦伦(EFV)：每次12.5～15 mg/kg，或体重15～25 kg儿童，每次200～300 mg；体重25～40 kg儿童，每次300～400 mg；体重＞40 kg儿童每次600 mg，每日1次睡前服用。不良反应有中枢神经系统毒性如头晕、头痛、失眠、皮疹、肝损害、高脂血症等。

(2) 奈韦拉平(NVP)：开始每次120 mg/m²，每日1次口服，如无不良反应，14日后增至每次120～200 mg/m²，每12小时1次口服，或新生儿与婴幼儿每次5 mg/kg，＜8岁每次4 mg/kg，＞8岁每次7 mg/kg，每12小时1次口服。不良反应有皮疹、肝损害。出现严重皮疹、重症肝炎或肝功能不全时，应终身停用本药。

(3) 地拉夫定(DLV)：每次6～8 mg/kg，每8小时1次口服。

(4) 其他：罗韦拉特(LVD)、匹利地伦(Pyridinones)等。

● 蛋白酶抑制剂　不良反应明显少于核苷类药物。蛋白酶抑制剂与反转录酶抑制剂有相加作用。

(1) 茚地那韦(IDV)：每次15～20 mg/kg，或500 mg/m²，每8小时1次餐前口服。不良反应有恶心、呕吐、腹泻、肾结石、黄疸、甲沟炎、脱发、溶血性贫血、高脂血症，对血友病患者有可能加重出血倾向。

（2）奈非那韦（NFV）：有片剂与口服液两种剂型。每次 20～30 mg/kg，每 8 小时 1 次口服。每次最大量＜750 mg。

（3）利托那韦（RTV）：有片剂与口服液两种剂型。开始剂量每次 5～6 mg/kg，或 150～200 mg/m^2，每 12 小时 1 次餐后口服，如无不良反应，14 日后增至10 mg/kg或 350～400 mg/m^2，每 12 小时 1 次口服。不良反应有恶心、呕吐、腹泻、头痛、外周神经感觉异常、肝功能异常、血脂异常、糖耐量降低。

（4）沙奎那韦（SQR）：每次 10 mg/kg，每 8 小时 1 次餐后口服。

（5）安普那韦（APV）：多用于其他蛋白酶抑制剂治疗失败时，不宜用于＜3 岁儿童。有胶囊和口服液两种剂型。每次 20 mg/kg，每 12 小时 1 次口服，或每次 15 mg/kg，每 8 小时 1 次口服。

（6）洛匹那韦（LPV）：体重 7～15 kg 儿童，每次 12 mg/kg；体重 15～40 kg 儿童，每次 10 mg/kg，每 12 小时 1 次口服。不良反应有腹泻、恶心、血脂异常、头痛和转氨酶升高。

（7）其他：有阿扎那韦（ATV）、福沙那韦（FPV）、替拉那韦（TPV）等。

（三）治疗机会性感染　治疗合并的卡氏肺孢子菌、隐孢子虫、念珠菌、结核菌、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒等感染。具体内容参阅有关章节。

（四）改善免疫功能　重建或提高已被破坏的细胞免疫功能，可采用免疫刺激剂如白介素-2、白介素-12、干扰素、胸腺刺激素、胸腺素 α、转移因子等。也可应用中药如香菇多糖、黄芪、甘草酸等。可应用匹多莫德口服液（芙露饮），每次 0.4 g，每日 2 次口服 1 个月以上。

（五）抗肿瘤治疗　可选用氮芥、长春新碱、多柔比星等化疗药物治疗合并的 Kaposi 肉瘤、淋巴瘤等。局限性 Kaposi 肉瘤可采用放射治疗或手术治疗。参见“非霍奇金淋巴瘤”一节。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　① 注意观察发热、全身不适、生长发育障碍、出汗、乏力、淋巴结肿大、肝脾大、咽炎、呕吐、腹泻、皮疹、头痛、神经症状和脑膜刺激征的变化。观察各种并发症对治疗的反应。② 复查血常规、免疫功能、血液 $CD4^+$ T 淋巴细胞、$CD4^+$/$CD8^+$ T 淋巴细胞比例、HIV-RNA 测定血液病毒载量。通过测定血液病毒载量与 $CD4^+$ T 淋巴细胞评估治疗效果。

2. 治疗有效的指标　符合以下两项之一项：① 治疗 4 周后血液病毒载量下降 1 个对数（Log）以上，即 10 倍以上，如由 10^5 拷贝/ml 下降至 10^4 拷贝/ml。治疗 6 个月内降至测不出的水平，即＜50 拷贝/ml（HIV-RNA 为阴性）。② 治疗后血液 $CD4^+$ T 淋巴细胞回升，12 个月内增加数目＞0.1×10^9/L。

3. 治疗失败的指标　符合以下之一项：① 血液病毒载量测不出之后又回升，回升数＞500 拷贝/ml。② 病毒载量从最低水平增加 3 倍。③ 治疗 6 个月后仍可测出病毒载量（＞50 拷贝/ml）。④ 治疗 8 周后病毒载量下降不足 10 倍。⑤ 治疗

后血液 $CD4^+$ T 淋巴细胞总数比治疗前减少 30%以上。⑥ 治疗后血液 $CD4^+$ T 淋巴细胞百分比比治疗前减少 3% 以上。凡治疗失败者，应将原三种药物全部更换或至少更换两种，但不能更换为与原用药物有交叉耐药性的药物，如利托那韦不能与茚地那韦互换，非核苷类反转录酶抑制剂之间不能互换。

4. 治疗好转的指标　符合以下之一项：① 血液病毒载量持续<50 拷贝/ml。② $CD4^+$ T 淋巴细胞总数正常，<1 岁>1.5×10^9/L，1～5 岁>1.0×10^9/L，6～12 岁>0.5×10^9/L；$CD4^+$/$CD8^+$ T 淋巴细胞比例>1。③ 临床表现消失，无合并症。

【治疗经验与解析】

1. 本病的抗病毒治疗仅可减少病毒载量，不能根治。因此，需终身持续用药。治疗的难点常常是：① 由于经济等因素，不能坚持治疗；② 药物常常引起不良反应，如胃肠道反应、粒细胞减少、周围神经炎等，影响持续用药；③ 病毒可发生基因突变而产生耐药性，使治疗失败。

2. 开始治疗前具备以下两点之一可预计疗效差：① 治疗前病毒载量>10^5 拷贝/ml；② 治疗前 $CD4^+$ T 淋巴细胞总数，1 岁<0.75×10^9/L，1～5 岁<0.5×10^9/L，6～12 岁>0.2×10^9/L。

3. 对于 HIV 感染母亲的婴儿，在 6 周前未能确定为"无症状 HIV 感染"时，可先用 AZT 一种药物治疗，一旦确诊，再立即进行 HAART 的抗病毒治疗。HIV 病毒对非核苷类反转录酶抑制剂能迅速产生耐药，现已较少采用。

4. 阻断母婴传播的一般方法为，妊娠第 14 周开始应用 AZT，每日 600 mg，分 2～3 次口服直至分娩前；分娩时母亲静脉滴注 AZT，第 1 小时 2 mg/kg，以后为每小时 1 mg/kg，直至分娩；新生儿生后 8～12 小时开始至第 6 周，每 6 小时口服 AZT 糖浆 2 mg/kg。有学者认为，在阻断母婴传播方面，应根据母亲的病毒载量选用处理方法。妊娠早期(≤12 周)时，如病毒载量>1×10^3 拷贝/ml，不论 $CD4^+$ T 淋巴细胞多少，须进行包括 AZT 在内的 HAART 治疗，但尽可能将开始治疗时间推迟至妊娠第 10～12 周，以免药物造成胎儿畸形等。如病毒载量<1×10^3 拷贝/ml，可用 AZT 一种药物治疗。在妊娠晚期(≥36 周)，如病毒载量仍>1×10^3 拷贝/ml，应选择剖宫产。此外，也可口服 NVP(维乐命) 阻断母婴传播，分娩开始时母亲口服 1 片(200 mg)，新生儿生后 24 小时内口服 2 mg/kg。

第十三节　严重急性呼吸综合征

严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome，SARS)又称为传染性非典型肺炎，是由 SARS 相关冠状病毒(SARS - CoV)引起的一种起病急、传播快、病死率高的烈性呼吸道传染病。SARS - CoV 为 RNA 病毒，主要来源于果子狸等野生动物，在人与人之间主要通过呼吸道飞沫传播。儿童患者临床表现轻于成人。SARS - CoV 感染后可分为 3 种类型，即隐性感染、上呼吸道感染与肺炎。

【诊断标准】 引自2003年中华医学会儿科学分会呼吸学组《儿童严重急性呼吸综合征诊断标准和诊疗方案》。

（一）诊断条例

1. 流行病学史 ① 与发病者有密切接触史或来自发病区域者；属于群体发病者之一；有明确的传染他人的证据者。密切接触者指2周内与SARS患者共同生活、学习、玩耍，或接触过SARS患者的呼吸道分泌物或体液者。② 发病前2周内曾到过或居住于SARS流行地区者。

2. 症状与体征 起病急，以发热为首发症状，体温一般高于38.5℃，偶有畏寒；常无上呼吸道卡他症状；有咳嗽，多为干咳、少痰；可有胸闷气促，肺部听诊可闻及干湿啰音。严重者可出现呼吸窘迫。年长儿可诉头痛、关节和肌肉酸痛、乏力等，可有腹泻。

3. 实验室检查 外周血白细胞计数一般不高，或降低；常有淋巴细胞计数减少；C反应蛋白<8 mg/L。

4. 胸部X线检查 显示胸部有不同程度的片状、斑片状浸润性阴影。可为单侧或双侧改变。部分患儿进展迅速，可在1～2日内呈大片状阴影。阴影吸收消散较慢。

5. 抗菌药物治疗无明显效果。

6. SARS病毒抗体和(或)RNA阳性有助于诊断。

（二）SARS诊断标准

1. 确定诊断标准 患儿符合以下两条中的一条者可确立诊断。

(1) 符合诊断条例第1项中第① 项+第2项+第3项+第4项。

(2) 符合诊断条例第1项中第② 项+第2项+第3项+第4项+第5项。

注：加上第6项有助于最终确立诊断。

2. 疑似诊断标准 患儿符合以下三条中的一条者可诊断为疑似病例。应连续3日动态观察外周血象和胸部正、侧位X线片。

(1) 符合诊断条例第1项中第① 项+第2项+第3项。

(2) 符合诊断条例第1项中第② 项+第2项+第4项。

(3) 符合诊断条例第2项+第3项+第4项。

3. 医学观察病例确定标准 符合诊断条例第1项中第② 项+第2项+第3项的病例可以留观。

（三）重症SARS诊断标准 凡符合下列任何一项条件者可做出诊断。

1. 呼吸困难，发绀。

2. 低氧血症，面罩吸氧，氧流量3～5 L/min的条件下，动脉血氧分压(PaO_2)<70 mmHg，或脉搏容积血氧饱和度(SpO_2)<0.93；或已可诊断为急性肺损伤(ALT)，氧合指数(PaO_2/FiO_2)≤300 mmHg，或急性呼吸窘迫综合征(ARDS)，氧合指数≤200 mmHg。

3. 肺部有多叶病变,或胸部X线片显示24～48小时病灶面积进展≥50%者。

4. 有休克表现者。

5. 有多器官功能障碍综合征(MODS)者。

6. 有严重基础疾病者。

(四) 分型诊断

1. 普通型　① 早期:第1～3日,起病急,发热、畏寒、头痛、肌痛。X线胸片见单肺或双肺局灶性渗出病灶。② 进展期:第4～9日,持续高热,咳嗽,胸闷,呼吸困难,肺部听诊无异常。X线胸片见单肺或双肺弥漫性磨玻璃状阴影或斑片状阴影。③ 极期:第10～14日,高热、精神委靡等中毒症状加重,呼吸困难显著,心悸,干咳,肺部听诊闻及细湿啰音。X线胸片同进展期。易继发细菌性呼吸道感染。④ 恢复期:第15～21日,发热逐渐消退,中毒症状减轻至消失。X线胸片病灶吸收,可有少许索条影,少数可有间质纤维化。

2. 轻型　临床症状比普通型轻,可无发热,四期经过均较短。

3. 重型　临床四期经过与普通型基本相同,但病情重、进展快。有下列条件之一:① 呼吸困难,安静时呼吸频率,婴儿>60次/分,幼儿>50次/分,儿童>40次/分。② 白细胞、淋巴细胞或血小板进行性下降,CK、LDH、ALT进行性升高。③ 肺部有≥2叶病变且进展快,或病变肺叶<2个但48小时内病灶面积进展≥50%者。④ 氧合指数≤300 mmHg,血氧饱和度<0.93。

4. 极重型　除符合上述重型标准外,氧合指数≤200 mmHg,需要进行机械通气。

5. 暴发型　起病急骤,中毒症状严重,发病5日内出现ARDS或MODS。

【治疗方案】　主要引自2003年中华医学会儿科学分会呼吸学组《儿童严重急性呼吸综合征诊断标准和诊疗方案》。

(一) 一般治疗　严格隔离患者。环境通风。卧床休息,多饮水,加强营养,进食高热量、高蛋白质、维生素饮食,对气促、呕吐、腹泻者注意维持水、电解质、酸碱平衡。对不能进食的重症患者可给予静脉营养。

(二) 药物治疗

1. 抗病毒药物　可用利巴韦林,每日10～15 mg/kg,静脉滴注或口服7～10日。可联合应用α干扰素,每日10万U/kg肌内注射或皮下注射,每日1次。国外应用长效干扰素(聚乙二醇干扰素),每周肌内注射1次。

2. 抗生素　极期易继发细菌等呼吸道感染,多为肺炎链球菌、肺炎支原体、衣原体。可用阿奇霉素,每日10 mg/kg,静脉滴注5日停药3日为1个疗程,根据病情可用1～2个疗程。也可根据细菌培养结果选用第二或第三代头孢菌素。

3. 免疫调节剂　早期即应用免疫球蛋白,每日400 mg/kg,静脉滴注3～5日。也可应用胸腺素,每次1 mg/kg,每日1次皮下注射或肌内注射。可应用谷氨酰胺双肽,每日0.5 g/kg静脉滴注16～20小时,每日1次。

4. 糖皮质激素　应用指征：① 有严重中毒症状，高热持续5日至1周以上，对症治疗与抗生素治疗无效。② 48小时内肺部阴影进展≥50%。③ 出现ALT或ARDS。在上述治疗的前提下、小剂量用于第8～21日的患者。可用甲泼尼龙每日1～2 mg/kg，分3次口服，或地塞米松每次0.1～0.2 mg/kg，静脉推注，每日2～3次，应用剂量、疗程应个体化。可仅用2～3日后停用。严重者应用3日，然后每3日减半量，2～3周停用。

5. 对症治疗　体温>38.5℃者可物理降温或应用对乙酰氨基酚、布洛芬，禁用阿司匹林。咳嗽者可口服止咳化痰药，或雾化吸入糜蛋白酶、抗生素等。心动过速者可用阿替洛尔，心动过缓者可用阿托品。可应用ATP、辅酶A、细胞色素C、维生素C等。

（三）呼吸衰竭治疗　早期应用鼻罩持续气道正压通气（CPAP），压力4～10 cmH_2O。如CPAP下吸入氧浓度（FiO_2）≥0.6时PaO_2仍<50 mmHg，或吸氧3～5 L/min条件下动脉血氧饱和度（SaO_2）<0.93或PaO_2/FiO_2<200 mmHg，或明显呼吸困难，呼吸频率婴儿>60次/分，幼儿>50次/分，儿童>40次/分，青春期>30次/分，应及时气管插管进行呼气末正压（PEEP）机械通气，维持SaO_2>0.93。参见“急性呼吸衰竭”一节。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容

（1）治疗中观察神志反应、食欲、面色、体温、呼吸、脉搏、心率（包括心律、心音强弱）、X线胸片、血压、尿量、血白细胞、淋巴细胞、血小板计数、电解质、心电图、血气分析、中心静脉压测定、肝肾功能、心肌酶谱、T细胞亚群、凝血及纤溶系统指标、SARS-CoV抗体等，有条件可做血流动力学监测和Swan-Gang导管监测肺毛细血管楔压。

（2）疑似患者与确诊患者均须进入隔离病区。重症者进入ICU监护治疗。有些非重症患者在应用糖皮质激素2～3日后症状消失，但3～6日后胸片肺部阴影有进展，未再加用糖皮质激素，可继续观察5～11日，肺部阴影可逐渐消散。重症SARS患者如有血小板<100×10^9/L、慢性基础疾病、血白细胞升高、淋巴细胞减少，$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$细胞减少者预后差，死亡危险性较大。

2. 出院指征　① 停用退热药后体温正常7日。② 呼吸系统症状消失1周，胸部X线片显示片状阴影明显吸收。③ 血常规连续3次正常。

【治疗经验与解析】

1. 本病分为病毒复制期、免疫偏离期与免疫缺陷期。① 病毒复制期：相当于临床表现的早期与进展期前半段，持续1周左右，此期SARS病毒大量复制，产生全身中毒症状，应及时应用抗病毒药，不能应用糖皮质激素，糖皮质激素应用后抑制免疫力，促进病毒复制。有些患者有“双峰现象”或双相型病程，早期应用糖皮质激素后发热消退，症状改善，但病毒复制加速，4～7日后再次发热，胸片出现新

的浸润阴影，再次呼吸衰竭。因此所谓糖皮质激素“越早使用越好”的观点是错误的。② 免疫偏离期：相当于临床表现的进展期后半段与极期，持续 1 周左右，此期传染性最强，病情急剧加重，多有应用糖皮质激素指征，可应用糖皮质激素，但在病程极期中 T 细胞减少，糖皮质激素可加重免疫抑制，诱发二重细菌感染。因此剂量应偏少，用 3 日后减量，尽量不用糖皮质激素冲击疗法，可加用胸腺肽等免疫增强剂。糖皮质激素有减轻肺部炎症、防止或减少恢复期肺纤维化的作用，故应用仍是必要的，剂量与疗程应个体化，非重症患者不建议使用。由于儿童多无恢复期肺纤维化，多为轻型，一般不用糖皮质激素。③ 免疫缺陷期（肺部破坏期）：相当于临床表现极期后半段，持续 1 周左右，易发生 ARDS，需要机械通气。

2. 在 SARS 的机械通气中，一个重要原则是肺保护通气，即允许性高碳酸血症。这是近年来被认识的一种保护性策略，即在呼吸衰竭患者的机械通气中允许 $PaCO_2$ 有一定程度的升高，不高于 8 kPa (60 mmHg)，动脉血 pH 不低于 7.25，以避免大潮气量、过度通气引起的肺损伤，减少气漏及撤机困难。ARDS 时实变肺组织与仍能气体交换的肺组织交错分布，采用生理情况下潮气量可使仍能气体交换的肺组织过度扩张，而实变肺组织仍不能通气，造成有功的肺组织损伤。高氧流量可引起氧中毒，在儿童可减少支气管肺发育不良，高通气引起肺损伤后继发感染。在儿童可应用 4～6 ml/kg 潮气量，保持 $PaCO_2$ 在 50～70 mmHg(6.7～9.3 kPa)，pH≥7.25 即可，注意 $PaCO_2$ 不可过快升高。

第十四节　甲型病毒性肝炎

甲型病毒性肝炎(viral hepatitis A)简称甲肝，由甲型肝炎病毒(HAV)感染引起的以肝脏损害表现为主的急性病毒性传染病。本病传染源是患者和亚临床型感染者，主要经消化道传播。根据临床表现，本病可分为急性黄疸型、急性无黄疸型、淤胆型、亚临床型、重症型 5 种类型。在儿童以亚临床型感染居多，淤胆型、重症型极少。在幼儿患者中无黄疸型与黄疸型病例比例为 12∶1，在儿童患者中为 9∶1，在本病爆发流行时为 1∶1.7。通常儿童病情轻，病程短。

【诊断标准】

（一）诊断依据　主要引自 2001 年中华医学会传染病与寄生虫病学会、肝病学分会《病毒性肝炎防治方案》。

1. 流行病学史　当地有本病流行或有食用不洁水产品史，或有与急性病毒性肝炎的密切接触史。

2. 症状　近期内出现的、持续几日以上但无其他原因可解释的症状，如乏力、食欲减退、恶心等。

3. 体征　肝大并有压痛、肝区叩击痛，部分患者可有轻度脾大。

4. 化验　主要是血清 ALT 升高。

5. 病原学检测阳性 ① 血清抗 HAV－IgM 抗体阳性。② 恢复期血清 HAV 总抗体或抗 HAV－IgG 比急性期效价升高>4 倍。③ 急性期用免疫电镜、放射免疫试验或 ELISA 法在粪便中发现 HAV 颗粒或抗原。④ 血清或粪便中检出 HAV－RNA。

凡单项血清 ALT 升高，或仅有症状、体征，或有流行病学史并伴症状、体征、化验三项中有一项阳性者，均为疑似病例。疑似病例如病原学诊断阳性，且除外其他疾病者可确诊甲型病毒性肝炎。

具有上述第 1 项，同时具有病原学检查中任何一项，可诊断为甲型病毒性肝炎。在慢性乙型肝炎或自身免疫性肝病患者血清中检测抗 HAV－IgM 阳性时，判断 HAV 重叠感染应慎重，须排除类风湿因子(RF)及其他原因引起的假阳性。接种甲型肝炎疫苗后 2～3 周 8%～20%接种者可产生抗 HAV－IgM，应注意鉴别。

（二）分型诊断

1. 急性黄疸型肝炎 黄疸前期有发热，伴上呼吸道感染症状，之后食欲不振、恶心、呕吐、腹泻、尿黄等。黄疸期皮肤黄染，肝脾大，肝功能异常。恢复期黄疸消退，症状消失。病程 2～4 个月。

2. 急性无黄疸型肝炎 无黄疸，其他表现类似于急性黄疸型肝炎，但程度较轻。多于 2 个月内恢复。

3. 淤胆型肝炎 ≥3 周的直接胆红素增高性黄疸，伴 ALT、ALP、GGT、胆汁酸增高。

4. 亚临床型肝炎 无明显症状，肝脏轻度肿大，肝功能轻度异常，无黄疸。

5. 重症型肝炎 持续高热，精神委靡，呕吐，黄疸迅速加深，嗜睡，昏迷，皮肤出血点，腹胀，肝脏肿大又迅速回缩，肝功能严重损害，胆酶分离，凝血酶原时间延长。发病 10 日内出现上述表现者为急性重症型肝炎(暴发型肝炎)；发病 10 日后出现上述表现者为亚急性重症型肝炎。

【治疗方案】

（一）一般治疗 早期卧床休息，症状消退逐渐增加活动。饮食应以适合患儿口味的清淡饮食为宜，补充维生素 B 和维生素 C。呕吐严重或进食过少者可静脉给予葡萄糖以维持营养。

（二）保肝降酶药

1. 甘草酸(强力宁) 剂量为每日 0.8～1.5 ml/kg，加于 10%葡萄糖液100 ml 中，每日 1 次静脉滴注。疗程 1 个月。不良反应少，偶见胸闷、低血钾、血压升高。

2. 甘草酸二铵(甘利欣) 每次 3 mg/kg，每日 1 次静脉滴注，或每日 3 次口服，疗程 1 个月。不良反应少，偶见上腹不适，血压升高。

3. 果糖二磷酸钠 每日 200 mg/kg，每日 1 次静脉滴注，3～4 周为 1 个疗程。也可口服，每次 2 片，每日 3 次。

4. 还原型谷胱甘肽(古拉定)　每次10～20 mg/kg肌内注射或静脉滴注,每日1次,1～2个月为1个疗程。无明显不良反应,偶有皮疹。

5. 肉毒碱乳清酸盐　每日4 ml,静脉滴注,1～2个月为1个疗程。

6. 腺苷蛋氨酸(思美泰)　用于黄疸型肝炎、淤胆型肝炎,可口服、肌内注射或静脉滴注。每日20～40 mg/kg静脉滴注,每日1次,急性肝炎用2～4周。不良反应罕见。

7. 硫普罗宁(凯西莱)　每日6 mg/kg,分3次口服,3个月为1个疗程。也可静脉滴注,每日4 mg/kg,每日1次,1个月为1个疗程。不良反应有皮疹、皮肤瘙痒。

8. 联苯双酯　每次0.5～1 mg/kg,每日3次口服,在ALT正常后继用1个月,如ALT仍正常则每半个月减量1次,6～12个月为1个疗程。有黄疸及合并肝硬化的CAH不宜使用。该药近期降ALT效果好,停药后易反弹,再用药仍有效。

9. 水飞蓟类药物　如西利宾安、利加隆、水飞蓟宾(益肝灵)、利肝素等。利加隆每次2 mg/kg,每日3次口服。水飞蓟宾每次1.2 mg/kg,每日2～3次口服。该类药用药后4～6周才见效,用药时间长,3～6个月为1个疗程。无明显不良反应。

10. 齐墩果酸　对保护肝脏和ALT恢复正常亦有一定疗效。每次0.6～1 mg/kg,每日3次口服,3～6个月为1个疗程。不良反应少,偶见上腹不适、口干、血小板减少。

11. 苦参素　可改善肝功能,剂量为10 mg/kg,每日1次,肌内注射。苦参素葡萄糖溶液2 ml/kg,每日1次静脉滴注,疗程2个月,无不良反应。

12. 山豆根注射液(肝炎灵)　每日0.7 mg/kg,每日1次肌内注射,共3个月。有明显的降低ALT及AST的效果,停药后反跳少于联苯双酯。

(三)急性淤胆性肝炎治疗　有胆汁淤积表现时,在按一般急性肝炎治疗的基础上,可用甘草酸(强力宁)每日1～1.5 ml/kg,静脉滴注,每日1次;茵栀黄注射液2～6 ml静脉滴注,每日1次;腺苷蛋氨酸(思美泰)每日20 mg/kg缓慢静脉滴注,每日1次,2周后改口服。苯巴比妥,每日5 mg/kg,每日分2～3次口服。门冬氨酸钾镁每日0.2～0.4 ml/kg缓慢静脉滴注,每日1次。山莨菪碱(654-2)每次0.1～0.2 mg/kg,每日1～2次静脉滴注。熊去氧胆酸每次3 mg/kg,每日3次口服,用1～2个月。在其他治疗无效时,必要时可应用泼尼松或泼尼松龙,黄疸消退后停药。

(四)抗病毒治疗　对暴发性甲型肝炎进行了抗病毒药应用的研究,尚未有结论,这些药有干扰素、利巴韦林、金刚烷胺等。

(五)并发症治疗　甲肝偶可并发粒细胞减少、血小板减少性紫癜、过敏性紫癜、溶血性贫血、肝炎后再生障碍性贫血、无菌性胆囊炎、心肌炎、肾小球肾炎

等。合并血液系统并发症如肝炎后再生障碍性贫血者预后差。虽然儿童发生重症肝炎的甚少，暴发性重症肝炎发生率<0.1%，一旦发生可合并肝性脑病，预后极差，其病死率约为50%。可给予促肝细胞生长因子(PHGF)、支链氨基酸、谷氨酸钠、精氨酸、门冬氨酸钾镁、乳果糖、维生素 K_1、低蛋白饮食等治疗，并短期应用地塞米松等。并发肝肾综合征、消化道出血、电解质紊乱等的治疗参见“乙型病毒性肝炎”一节。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察精神状态，有无发热、恶心、呕吐，食欲有无好转，黄疸有无消退，尿色转清，淤胆性肝炎者大便有无转黄色，有无出血倾向。

2. 随访　治疗后复查肝功能。ALT、AST 在发病 2～3 周后大幅下降，以后下降幅度减小，一般在 1 个月左右恢复正常。血清抗 HAV-IgM 抗体于发病数日即可阳性，黄疸期达高峰，一般持续 2～4 个月，以后逐渐下降，6 个月时消失。血清抗 HAV-IgG 于恢复期出现，在 HAV 感染后持续多年。在发病 1 周内，粪便中免疫电镜检测阳性率为 39%，在黄疸高峰后 2 日即转阴性。

3. 预后　本病为良性自限性疾病，绝大部分患者自然痊愈，预后良好，无慢性化倾向。治疗后临床症状与体征消失，肝功能正常，6 个月左右 HAV-IgM 转阴，1 年内无异常，为痊愈。病后可获终生免疫，极少复发。我国儿童乙肝病毒携带率较高。在乙型肝炎病毒感染(尤其是慢性肝炎)基础上重叠感染 HAV，常使症状加重或病程迁延。也有甲肝合并巨细胞病毒感染的情况，使临床过程复杂化。在丙型病毒性肝炎基础上发生甲肝，易发生急性重型肝炎与肝功能衰竭。

【治疗经验与解析】　本病的主要治疗是休息。应强调早期卧床休息，但不主张长期不活动，症状消退后逐渐增加活动。恢复期过累固然不利于康复，但活动过少和吃得太多可致肥胖，也不利于肝脏功能恢复。

第十五节　乙型病毒性肝炎

乙型病毒性肝炎(viral hepatitis B)简称乙肝，是由乙型肝炎病毒(HBV)引起的以肝脏损害表现为主的急性病毒性传染病。本病传染源主要是 HBV 携带者和急、慢性乙型肝炎患者。主要传播途径有母婴传播、医源性传播与密切接触传播。根据临床表现，本病可分为：① 急性肝炎：又分为黄疸型、无黄疸型与淤胆型；② 重型肝炎(重症肝炎)：又分为急性、亚急性、慢性；③ 慢性肝炎：病程>6 个月，按病情分为轻、中、重度 3 种类型；④ 无症状 HBV 携带者：病程>6 个月为慢性 HBV 携带者。在小儿多为母婴传播所致，生后 6 个月发病逐渐增多，以 4～6 岁为高峰，发病类型多为急性肝炎。

【诊断标准】

(一) 现症 HBV 感染诊断标准　引自 2001 年中华医学会传染病与寄生

虫病学会、肝病学分会《病毒性肝炎防治方案》。

具备以下任何 1 项阳性，可诊断为现症 HBV 感染：① 血清 HBsAg 阳性；② 血清 HBV - DNA 阳性；③ 血清抗 - HBcIgM 阳性；④ 肝内 HBcAg 和（或）HBsAg阳性，或 HBV - DNA 阳性。

（二）急性乙型肝炎诊断依据

1. 急性黄疸型肝炎　前驱期多无发热，有食欲不振、恶心、呕吐、腹泻、尿黄等，部分患儿有皮疹。黄疸期皮肤黄染，肝脾大，AST、ALT、直接与间接胆红素升高，尿胆原与尿胆红素阳性。

2. 急性无黄疸型肝炎　无黄疸，其他表现类似于急性黄疸型肝炎，但程度较轻。

3. 急性淤胆型肝炎　肝大，皮肤瘙痒，≥3 周的直接胆红素增高性黄疸，伴 ALT、ALP、GGT、胆固醇、胆汁酸增高。

4. 病原学检查　具备上述现症 HBV 感染诊断标准。诊断急性乙型肝炎可参考下列动态指标：① HBsAg 滴度由高到低，HBsAg 消失后抗 - HBs 阳转；② 急性期抗 - HBc IgM 滴度高，抗 - HBcIgG 阴性或低水平。

（三）慢性乙型肝炎诊断标准　引自 2010 年卫生部《慢性乙型肝炎防治指南》。

符合慢性 HBV 感染的诊断，即：既往有乙型肝炎病史或 HBsAg 阳性超过 6 个月，现 HBsAg 和（或）HBV - DNA 仍为阳性者，可诊断为慢性 HBV 感染。可分为以下 2 种类型：

1. HBeAg 阳性慢性乙型肝炎　血清 HBsAg、HBeAg 阳性，抗 - HBe 阴性，HBV - DNA 阳性，血清 ALT 持续或反复升高，或肝组织学检查有肝炎病变。

2. HBeAg 阴性慢性乙型肝炎　血清 HBsAg 阳性，HbeAg 持续阴性，抗 - HBe阳性或阴性，HBV - DNA 阳性，血清 ALT 持续或反复异常，或肝组织学检查有肝炎病变。

上述两型慢性乙型肝炎可进一步分为轻度、中度和重度：

1. 轻度　临床症状、体征轻微或缺如，肝功能指标仅 1 或 2 项轻度异常。

2. 中度　症状、体征、实验室检查居于轻度和重度之间。

3. 重度　有明显或持续的肝炎症状，如乏力、纳差、腹胀、尿黄、便溏等，伴有肝病面容、肝掌、蜘蛛痣、脾大并排除其他原因，且无门静脉高压征者。实验室检查血清 ALT 和（或）AST 反复或持续升高，白蛋白降低或 A/G 比值异常、丙种球蛋白明显升高。除前述条件外，凡白蛋白≤32 g/L，胆红素＞5 倍正常值上限、凝血酶原活动度 60%～40%，胆碱酯酶＜2 500 U/L，四项检测中有一项达上述程度者即可诊断为重度慢性肝炎。

【治疗方案】

（一）一般治疗　卧床休息，症状消退、肝功能正常后继续休息 2～3 个月，

以后逐渐轻度活动。生活规律，精神愉快，忌用损害肝脏的药物等。急性肝炎者饮食应以适合患儿口味的清淡饮食为宜，补充维生素 B 和维生素 C，蛋白每日 1～1.5 g/kg。慢性肝炎者高蛋白、低脂、高维生素、适量碳水化合物饮食。重型肝炎、肝性脑病者低蛋白、低脂饮食。有腹水、水肿、脑水肿者低盐饮食。

（二）急性乙型肝炎治疗　急性乙型肝炎慢性化的机会很少（2%～3%），大多为自限性，治疗上可选用 2～3 种保肝利胆药物，基本上同甲型肝炎。一般不用干扰素治疗。但如为慢性 HBV 感染的急性发作，可采用抗病毒治疗。

（三）慢性乙型肝炎治疗　引自 2010 年卫生部《慢性乙型肝炎防治指南》和 2005 年中华医学会肝病学分会、感染病学分会《慢性乙型肝炎防治指南》。

1. 抗病毒治疗适应证　① HBeAg 阳性者 HBV－DNA$\geq 10^5$ 拷贝/ml（相当于 2 000 IU/ml）；HBeAg 阴性者 HBV－DNA$\geq 10^4$ 拷贝/ml（相当于 2 000 IU/ml）；② ALT $\geq$2 倍正常值上限，如用干扰素治疗，ALT 应$\leq$10 倍正常值上限，血总胆红素水平应<2 倍正常值上限；③ 如 ALT<2 倍正常值上限，但肝组织学 Knodell HAI$\geq$4，或炎症坏死$\geq$G2，或纤维化$\geq$S2。对达不到上述治疗标准者，则应监测病情变化，如持续 HBV－DNA 阳性，且 ALT 异常，也应考虑抗病毒治疗。

（1）重组 α 干扰素治疗：

• 疗效的预测因素：有下列因素者常可取得较好的疗效：① 治疗前 ALT 水平较高；② HBV－DNA< 2×10^8 拷贝/ml；③ 女性；④ 病程短；⑤ 非母婴传播；⑥ 肝组织炎症坏死较重，纤维化程度轻；⑦ 对治疗的依从性好；⑧ 无 HCV、HDV 或 HIV 合并感染；⑨ HBV 基因 A 型；⑩ 治疗 12 或 24 周时，血清 HBV－DNA 不能检出。其中治疗前 ALT、HBV－DNA 水平和 HBV 基因型，是预测疗效的重要因素。

• 干扰素治疗禁忌证：① 绝对禁忌证：包括妊娠、精神病史（如严重抑郁症）、未能控制的癫痫、未戒断的酗酒/吸毒者、未经控制的自身免疫性疾病、失代偿期肝硬化、有症状的心脏病。② 相对禁忌证：包括甲状腺疾病、视网膜病、银屑病、既往抑郁症史，未控制的糖尿病、高血压，治疗前中性粒细胞计数<1×10^9/L 和（或）血小板计数<50×10^9/L，总胆红素>50 μmol/L（特别是以间接胆红素为主者）。

• 使用方法：儿童按每次 300 万～500 U/m^2 计算，每次<1 000 万 U/m^2，皮下注射或肌内注射，每周 3 次，总疗程 6 个月，可根据病情延长至 1 年。或应用长效干扰素即聚乙二醇化 α－2a 干扰素，每次 100 μg/m^2，或聚乙二醇化 α－2b 干扰素每次 1.5 μg/kg，每周 1 次肌内注射，疗程 1 年。

• 不良反应及处理：① 流感样症候群：表现为发热、寒战、头痛、肌肉酸痛。乏力等。可在睡前注射干扰素，或在注射干扰素同时服用解热镇痛药，以减轻流感样症状。随着疗程进展，此类症状逐渐减轻或消失。② 一过性骨髓抑制：表现为外周血白细胞（中性粒细胞）、血小板减少。如中性粒细胞$\leq 0.75\times 10^9$/L，血小板<50×10^9/L，应减低干扰素剂量。1～2 周后复查，如恢复，则逐渐增加至原量。

如中性粒细胞<0.50×10^9/L，血小板<30×10^9/L，则应停药。对中性粒细胞明显降低者，可应用粒细胞集落刺激因子或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子治疗。③ 精神异常：可表现为抑郁、妄想症、重度焦虑和精神病。可应用抗抑郁药治疗，但对症状严重者应停用干扰素。④ 诱导自身抗体和自身免疫性疾病：包括抗甲状腺抗体、抗核抗体、抗胰岛素抗体，多数情况下无临床表现，少部分患者出现甲状腺疾病（甲状腺功能减退或亢进）、糖尿病、血小板减少、银屑病、白斑、类风湿关节炎和系统性红斑狼疮综合征等，严重者应停药。⑤ 其他少见的不良反应：肾脏损害（间质性肾炎、肾病综合征和急性肾衰竭等）、心血管并发症（心律失常、缺血性心脏病和心肌病等）、视网膜病变、听力下降和间质性肺炎等，发生时应停药。

（2）拉米夫定：核苷（酸）类似物。对不适于应用 α 干扰素或应用后没有取得疗效的患者，可考虑用拉米夫定治疗。禁忌证为失代偿性肝硬化或重型肝炎。拉米夫定的优点是服用方便，不良反应相对较少。拉米夫定治疗儿童慢性乙型肝炎的疗效与成人相似，安全性良好。儿童剂量按每日 3 mg/kg 计算，每日 1 次，每日最大剂量<100 mg，疗程 6～12 个月。

（3）阿德福韦酯：核苷（酸）类似物。是阿德福韦的前体，在体内水解为阿德福韦发挥抗病毒作用。适合于需长期用药或已发生对拉米夫定耐药变异的患者。在较大剂量时有一定肾毒性，但每日<10 mg 剂量对肾功能影响较小。儿童剂量按 0.2～0.3 mg/kg 计算，每日 1 次口服，疗程 6～12 个月。应定期监测血清肌酐和血磷。

（4）恩替卡韦：是环戊酰鸟苷类似物。成人每日口服 0.5 mg 能有效抑制 HBV－DNA 复制，疗效优于拉米夫定；对发生拉米夫定耐药变异的患者，将成人剂量提高至每日 1 mg 能有效抑制 HBV－DNA 复制。儿童剂量按 0.02 mg/kg 计算，每日 1 次口服，疗程 6～12 个月。

（5）抗病毒治疗方案：

• HBeAg 阳性慢性乙型肝炎：可根据具体情况和患者的意愿，选用干扰素或一种核苷（酸）类似物治疗。干扰素一般疗程为 6 个月，为提高疗效亦可延长疗程至 1 年或更长。应注意剂量及疗程的个体化。如治疗 6 个月无应答者，可改用其他抗病毒药物。拉米夫定治疗后，达到 HBV－DNA 低于检测下限、ALT 复常、HBeAg 血清学转换后，再巩固至少 1 年（经过至少两次复查上述指标，每次间隔 6 个月）仍保持不变，且总疗程至少已达 2 年者，可考虑停药，但延长疗程可减少复发。也可应用阿德福韦酯，可参照拉米夫定的疗程。

• HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者：复发率高，需要较长期治疗，最好选用干扰素或阿德福韦酯等耐药发生率低的核苷（酸）类似物治疗，疗程至少 1 年。拉米夫定、阿德福韦酯疗程应更长：在达到 HBV－DNA 低于检测下限、ALT 正常后，至少在巩固 1 年半（经过至少 3 次复查上述指标，每次间隔 6 个月）仍保持不变，且总疗程至少已达到 2 年半者，可考虑停药。由于停药后复发率较高，可以延长疗程。

2. 免疫调节药物　胸腺素 α_1 不良反应小，使用安全，对于有抗病毒适应证，

但不能耐受或不愿接受干扰素和核苷类似物治疗的患者，有条件可用胸腺素 α_1，成人剂量每次 1.6 mg，每周 2 次，皮下注射，疗程 6 个月。有研究报道，拉米夫定和胸腺素 α_1 的联合治疗可提高持续应答率。

3. 保护肝脏药物　参见“甲型病毒性肝炎”一节。苦参素（氧化苦参碱）具有改善肝脏生化学指标及一定的抗 HBV 作用。剂量为 10 mg/kg，每日 1 次，肌内注射。苦参素葡萄糖溶液 2 ml/kg，每日 1 次静脉滴注，疗程 2 个月，无不良反应。甘草酸制剂和水飞蓟宾类等制剂有不同程度的抗炎、抗氧化、保护肝细胞膜及细胞器等作用，可改善肝脏生物化学指标。联苯双酯和双环醇等也可降低 ALT、AST 水平。抗炎保肝治疗只是综合治疗的一部分，并不能取代抗病毒治疗。

4. 促肝细胞生长因子　用于慢性乙型肝炎。每日 2 mg/kg 静脉滴注，每日 1 次，疗程 1～2 个月，无明显不良反应。

（四）重型乙型肝炎　应用 ATP 20 mg、辅酶 A 50～100 U、细胞色素 C 15 mg加入葡萄糖液中静脉滴注，每日 1 次。应用支链氨基酸注射液 125 ml 稀释 1 倍静脉滴注。促肝细胞生长因子每日 2 mg/kg 静脉滴注。门冬氨酸钾镁 0.2～0.4 ml/kg静脉滴注，每日 1 次。早期应用地塞米松，0.2～0.3 mg/kg 静脉推注，每日 1 次，连用 7 日。胰岛素 4 U 加胰高血糖素 0.5 mg，加入 10%葡萄糖液 100 ml 中静脉滴注。有肝性脑病可用谷氨酸钾、谷氨酸钠、乳果糖，以降低血氨，口服新霉素、甲硝唑。应用甘露醇治疗脑水肿。纠正酸中毒。应用维生素 K_1 10 mg，每日 1 次静脉滴注。应用 H_2 受体拮抗剂、奥美拉唑、生长抑素治疗消化道出血。近来应用人工肝支持系统，包括药用炭灌流器、膜型血浆成分分离器、胆红素吸附器，以及生物人工肝，根据病情选用血浆置换、血液灌流、血液滤过、血液透析、血浆吸附等方法单用或联合应用。治疗重型肝炎已取得显著疗效，明显降低了重型肝炎的病死率。

【疗效观察与随访】

（一）观察内容

1. 观察精神状态，有无发热、恶心、呕吐，食欲有无好转，黄疸有无消退，尿色转清，淤胆性肝炎者大便有无转黄色，有无出血倾向。对重型肝炎观察有无肝性脑病表现、消化道出血、水电解质及酸碱平衡紊乱、肾衰竭等表现。

2. 干扰素治疗的监测和随访　治疗前应检查：① 生物化学指标，包括 ALT、AST、胆红素、白蛋白及肾功能；② 血常规、甲状腺功能、血糖及尿常规；③ 病毒学标志，包括 HBsAg、HBeAg、抗-HBe 和HBV-DNA的基线状态或水平；④ 排除自身免疫性疾病。

治疗过程中应检查：① 开始治疗后的第 1 个月，应每 1～2 周检查 1 次血常规，以后每月检查 1 次，直至治疗结束；② 生物化学指标，包括 ALT、AST 等，治疗开始后每月 1 次，连续 3 次，以后随病情改善可每 3 个月 1 次；③ 病毒学标志：治疗开始后每 3 个月检测 1 次 HBsAg、HBeAg、抗-HBe 和 HBV-DNA；④ 其他：每

3个月检测1次甲状腺功能、血糖和尿常规等指标；如治疗前就已存在甲状腺功能异常或已患糖尿病者，应先用药物控制甲状腺功能异常或糖尿病，然后再开始干扰素治疗，同时应每月检查甲状腺功能和血糖水平；⑤ 应定期评估精神状态，对出现明显抑郁症和有自杀倾向的患者，应立即停药并密切监护。

3. 应用核苷(酸)类似物治疗时的监测和随访　治疗前检查：① 生化学指标包括ALT、AST、胆红素、白蛋白等；② 病毒学标志包括HBeAg、抗-HBe和HBV-DNA的基线状态或水平；③ 根据病情需要，检测血常规、血小板、磷酸肌酸激酶、血清肌酐等。

治疗过程中应对相关指标定期监测和随访，以评价疗效和提高依从性：① 生化学指标治疗开始后每月1次，连续3次，以后随病情改善可每3个月1次；② 病毒学标志治疗开始后每3个月检测1次HBsAg、HBeAg、抗-HBe和HBV-DNA；③ 根据病情需要，检测血常规、血小板、血清磷酸肌酸激酶、肌酐等指标。无论治疗前HBeAg阳性或阴性患者，治疗1年时HBV-DNA仍可检测到，或HBV-DNA拷贝数下降小于2个数量级者，应改用其他抗病毒药治疗（可先重叠用药1～3个月）。

（二）慢性乙型肝炎的疗效评定标准　引自2005年中华医学会肝病学分会感染病学分会《慢性乙型肝炎防治指南》。

1. 单项应答　① 病毒学应答：指血清HBV-DNA转为阴性或低于某一规定值。② 血清学应答：指血清HBeAg转阴或HBeAg血清学转换(转为HBeAb)，或HBsAg转阴或HBsAg血清学转换(转为HBsAb)。③ 生化学应答：指血清ALT或AST恢复正常。④ 组织学应答：指肝脏组织学炎症坏死或纤维化程度改善达到某一规定值。

2. 时间顺序应答　① 初始或早期应答：治疗12周时的应答。② 治疗结束时应答。③ 持久应答：治疗结束后随访6个月或12个月以上，疗效维持不变，无复发。④ 反弹：达到了初始应答，但在未更改治疗的情况下，HBV-DNA水平重新升高，或一度转阴后又转为阳性，可有或无ALT升高。有时也指ALT和AST复常后，在未更改治疗的情况下再度升高。⑤ 复发：达到治疗结束时应答，但停药后HBV-DNA重新升高或阳转，有时亦指ALT和AST在停药后的再度升高。

3. 联合应答　① 完全应答：指出现生化学、血清学和病毒学联合应答，如HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者，治疗后ALT恢复正常，HBV-DNA小于最低检测限（PCR法）和血清HBeAg转换；HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者，治疗后ALT恢复正常，HBV-DNA小于最低检测限（PCR法）。② 部分应答：介于完全应答与无应答之间。如HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者，治疗后ALT恢复正常，HBV-DNA＜105拷贝/ml，但无血清HBeAg转换。③ 无应答：未达到以上应答者。

（三）预后观察　不同年龄感染HBV后临床表现与预后均不相同。

HBeAg阳性的母亲，其新生儿经垂直传播而感染HBV，多发展为慢性HBV携带状态。婴幼儿期感染HBV后，常易发生慢性持续性感染，多表现为HBV携带者，只有一小部分发生肝炎。在HBV长期携带过程中，HBV可经过亚临床型肝炎发病过程而被排除，一小部分儿童要在青春发育期后才有肝炎发病。年长儿童和成人感染HBV多呈一过性感染，可表现为亚临床型感染，亦可表现为急性乙型肝炎，最后以抗-HBs阳转为痊愈标志。5岁以下婴幼儿临床发生急性乙型肝炎的情况较少，但很易变成慢性；患儿长大后发展成慢性肝炎、肝硬化，甚至肝癌。

【治疗经验与解析】

1. 在慢性乙型肝炎的综合治疗中，必须重视清除乙肝病毒。儿童期的慢性乙型肝炎如得不到有效的抗病毒治疗，必然在今后人生道路上因患肝硬化或肝癌而陷于不幸。应用IFN后，一般HBeAg的阴转率40%～50%，HBsAg的阴转率低，10%～15%。约1/3的患儿在给药后12个月，HBV-DNA持续消失，近半数HBeAg阴转，其中部分患儿在HBeAg阴转的同时，出现抗HBs抗体。上述治疗反应，不一定在疗程结束时看出来，有的在疗程结束后半年内才出现。如果应用IFN后患儿未产生病毒学应答，可以考虑联合应用IFN和核苷(酸)类似物治疗。

2. 影响干扰素疗效的主要因素如下：① 女性的疗效常较好；② 有中度炎症活动的慢性肝炎反而优于较轻的慢性肝炎，仅是HBV携带者而无ALT增高等炎症活动时几乎无疗效；③ ALT高者疗效常较好；④ HBeAg及HBV-DNA定量较低者疗效常较好；⑤ 直系家属有乙肝集聚者疗效较差；⑥ 纤维化程度以不超过3期为好。也就是说，α干扰素治疗应在肝炎进展的早期开始。HBeAg阳性或阴性、HBV-DNA阳性的代偿好的肝硬化患者也可用α干扰素进行治疗，但需减少α干扰素的剂量，并进行密切监测。失代偿性肝硬化患者绝不能用α干扰素。α干扰素治疗期间不宜同时应用众多药物，一则影响疗效观察，二则可能带来意外的不良反应。

3. 应用拉米夫定应注意一定要长期用药，无血清转换者不能随意或擅自停药，如HBeAg阳性突然停药可使HBV-DNA再次转阳，ALT升高，称之为“拉米夫定撤药后肝炎”，个别患者甚至可发生重型肝炎。拉米夫定的另一缺点是1/3左右用药的患者体内的HBV发生YMDD变异，使病情反复；长期用药后虽然能提高HBeAg血清转换率，但也有病情恶化的，轻者ALT升高，重者则出现肝功能衰竭。目前已有阿德福韦酯、恩替卡韦、替比夫定可治疗YMDD变异病毒。

4. 2009年欧洲肝病研究学会(EASL)《慢性乙型肝炎治疗指南》中，推荐7种抗病毒药用于治疗慢性乙型肝炎，即干扰素、拉米夫定、替比夫定、恩曲他宾、恩替卡韦、阿德福韦酯、替诺福韦。其他抗病毒药尚有克拉夫定、瑞莫夫韦等。恩替卡韦和替诺福韦是一线药物，抗病毒效果最强，耐药少；阿德福韦酯和替比夫定在应用24周可产生耐药，抗病毒效果次之，是二线药物，而拉米夫定抗病毒效果较差，耐药多。在儿童的药物方面，对干扰素、拉米夫定、阿德福韦酯已经完成了安全性、有效性评价，对儿童应用其他药物的安全性、有效性评价正在进行中。美国已

批准普通干扰素和拉米夫定用于2岁以上儿童，阿德福韦酯用于12岁以上儿童，恩替卡韦用于16岁以上患者。聚乙二醇干扰素尚未批准用于儿童。

第十六节　手足口病(肠道病毒71型感染)

手足口病(hand-foot-mouth disease)是由肠道病毒引起的急性传染病，病原体以柯萨奇A组16型(CoxA16)、肠道病毒71型(EV71)多见。本病多发生于学龄前儿童，尤以3岁以下年龄组发病率最高。少年儿童和成人感染后多不发病，但能够传播病毒。患者和隐性感染者均为传染源，主要通过消化道、呼吸道和密切接触等途径传播。潜伏期多为2～10日，平均3～5日。主要症状表现为手、足、口腔等部位的斑丘疹、疱疹。CoxA16感染者病情较轻，以皮疹为主。EV71感染者病情较重，部分病例可出现脑膜炎、脑炎、脑脊髓炎、肺水肿、循环障碍等，致死原因主要为脑干脑炎及神经源性肺水肿。

【诊断标准】　引自2010年卫生部《手足口病诊疗指南》。

（一）临床诊断病例

1. 在流行季节发病，常见于学龄前儿童，婴幼儿多见。

2. 发热伴手、足、口、臀部皮疹，部分病例可无发热。

极少数重症病例皮疹不典型，临床诊断困难，需结合病原学或血清学检查做出诊断。

无皮疹病例，临床不宜诊断为手足口病。

（二）确诊病例　临床诊断病例具有下列之一者即可确诊：

1. 肠道病毒(CoxA16、EV71等)特异性核酸检测阳性。

2. 分离出肠道病毒，并鉴定为CoxA16、EV71或其他可引起手足口病的肠道病毒。

3. 急性期与恢复期血清CoxA16、EV716或其他可引起手足口病的肠道病毒中和抗体有4倍以上的升高。

（三）临床分类诊断

1. 普通病例　手、足、口、臀部皮疹，伴或不伴发热。

2. 重症病例

(1) 重型：出现神经系统受累表现，如：精神差、嗜睡、易惊、谵妄；头痛、呕吐；肢体抖动，肌阵挛、眼球震颤、共济失调、眼球运动障碍；无力或急性弛缓性麻痹；惊厥。体征可见脑膜刺激征，腱反射减弱或消失。

(2) 危重型：出现下列情况之一者：① 频繁抽搐、昏迷、脑疝；② 呼吸减慢、呼吸困难、发绀、血性泡沫痰、肺部啰音等；③ 低血压、休克等循环功能不全表现。

（四）临床分期诊断　引自2011年卫生部手足口病临床专家组《肠道病毒71型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识》。

1. 第1期(手足口出疹期) 主要表现为发热,手、足、口、臀等部位出疹(斑丘疹、丘疹、小疱疹),可伴有咳嗽、流涕、食欲不振等症状。部分患者仅表现为皮疹或疱疹性咽峡炎,个别患者可无皮疹。此期病例属于手足口病普通病例,绝大多数病例在此期痊愈。

2. 第2期(神经系统受累期) 少数EV71感染病例可出现中枢神经系统损害,多发生在病程1～5日内,表现为精神差、嗜睡、易惊、头痛、呕吐、烦躁、肢体抖动、急性肢体无力、颈项强直等脑膜炎、脑炎、脊髓灰质炎样综合征、脑脊髓炎症状体征。脑脊液检查为无菌性脑膜炎改变。脑脊髓CT扫描可无阳性发现,MRI检查可见异常。此期病例属于手足口病重症病例重型,大多数病例可痊愈。

3. 第3期(心肺功能衰竭前期) 多发生在病程5日内。本期病例表现为心率、呼吸增快,出冷汗、皮肤花纹、四肢发凉,血压升高,血糖升高,外周血白细胞升高,心脏射血分数可异常。此期病例属于手足口病重症病例危重型。

4. 第4期(心肺功能衰竭期) 病情继续发展,会出现心肺功能衰竭。多发生在病程5日内,年龄以0～3岁为主。临床表现为心动过速(个别患儿心动过缓),呼吸急促,口唇发绀,咳粉红色泡沫痰或血性液体,持续血压降低或休克。亦有病例以严重脑功能衰竭为主要表现,肺水肿不明显,出现频繁抽搐、严重意识障碍及中枢性呼吸循环衰竭等。此期病例属于手足口病重症病例危重型,病死率较高。

5. 第5期(恢复期) 体温逐渐恢复正常,对血管活性药物的依赖逐渐减少,神经系统受累症状和心肺功能逐渐恢复,少数可遗留神经系统后遗症状。

（五）重症病例早期识别 EV71感染重症病例诊疗关键在于及时准确地甄别确认第2期、第3期。可疑神经系统受累的病例应及早进行脑脊液检查。EV71感染重症病例甄别的关键是密切观测患儿的精神状态、有无肢体抖动、易惊、皮肤温度以及呼吸、心率、血压等,并及时记录。下列指标提示可能发展为重症病例危重型:

1. 持续高热 体温(腋温)＞39℃,常规退热效果不佳。

2. 神经系统表现 出现精神委靡、呕吐、易惊、肢体抖动、无力、站立或坐立不稳等,极个别病例出现食欲亢进。

3. 呼吸异常 呼吸增快、减慢或节律不整。若安静状态下呼吸频率＞30～40次/分(按年龄),需警惕神经源性肺水肿。

4. 循环功能障碍 出冷汗、四肢发凉、皮肤花纹,心率增快(＞140～150次/分,按年龄)、血压升高、毛细血管再充盈时间延长(＞2秒)。

5. 外周血白细胞计数升高 $>15\times10^9$/L,除外其他感染因素。

6. 血糖升高 出现应激性高血糖,血糖＞8.3 mmol/L。

（六）中枢神经系统病变诊断

1. 脑炎与脑膜脑炎 脑膜刺激征阳性,腱反射减弱或消失,巴氏征等病理征阳性。脑脊液细胞数正常为脑炎,细胞数升高为脑膜脑炎。

2. 脑脊髓炎　肢体无力，不对称弛缓性瘫痪，尿潴留。磁共振检查可有脊髓长 T1 或长 T2 信号。

3. 脑干脑炎　① Ⅰ级：眼球震颤，肌阵挛，共济失调；② Ⅱ级：可有Ⅰ级表现，有眼斜、面瘫、口角歪、吞咽困难、构音不清等颅神经受累表现，可伴恶心、呕吐、面色苍白、全身湿冷、心悸、气短、血压不稳、血糖升高等自主神经功能紊乱的表现；③ Ⅲ级：严重意识障碍包括昏迷、瞳孔散大、对光反射消失；中枢性心肺功能障碍，包括呼吸窘迫、发绀、循环衰竭、休克、肺水肿、肺出血；心跳呼吸骤停。

【治疗方案】　主要引自卫生部2010年《手足口病诊疗指南》和2011年卫生部手足口病临床专家组《肠道病毒71型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识》。

（一）普通病例

1. 一般治疗　隔离2周，避免交叉感染。清淡饮食，做好口腔和皮肤护理。保持患儿安静。

2. 对症治疗　发热患儿可口服对乙酰氨基酚、布洛芬，以及应用物理降温退热。禁用阿司匹林、激素退热。可应用利巴韦林气雾剂局部喷口腔疱疹、皮肤疱疹处。可选用青黛散、双料喉风散、冰硼散、西瓜霜等局部用于口咽疱疹处，每日2～3次。惊厥病例使用地西泮、咪达唑仑、苯巴比妥等抗惊厥；吸氧，保持气道通畅；注意营养支持，维持水、电解质平衡。

（二）重症病例

1. 液体疗法　EV71感染重症病例可出现脑水肿、肺水肿及心功能衰竭，应适当控制液体入量。在脱水降颅压的同时限制液体摄入。给予生理需要量每日60～80 ml/kg(脱水剂不计算在内)，建议匀速给予，即每小时2.5～3.3 ml/kg。注意维持血压稳定。第4期休克病例，在应用血管活性药物的同时，予生理盐水10～20 ml/kg进行液体复苏，30分钟内输入，此后可酌情补液，避免短期内大量扩容。仍不能纠正者给予胶体液输注。有条件的医疗机构可采用中心静脉压(CVP)、有创动脉血压(ABP)、脉搏指数连续心输出量监测(PICCO)指导补液。

2. 脱水药物应用　应在严密监测下使用脱水药物。无低血压和循环障碍的脑炎及肺水肿患者，液体管理以脱水剂和限制液体为主；如患者出现休克和循环衰竭，应在纠正休克、补充循环血量的前提下使用脱水药物。常用脱水药物包括：

(1) 高渗脱水剂：① 20%甘露醇：每次0.5～1.0 g/kg，每4～8小时1次，20～30分钟快速静脉注射。严重颅内高压或脑疝时，可加大剂量至每次1.5～2 g/kg，每2～4小时1次。② 10%甘油果糖：每次0.5～1.0 g/kg，每4～8小时1次，快速静脉滴注。危重病例可采用以上两药交替使用，每3～4小时使用1次。

(2) 利尿剂：有心功能障碍者，可先静脉推注呋塞米1～2 mg/kg，进行评估后再确定使用脱水药物和其他救治措施(如气管插管使用呼吸机)。

(3) 人血白蛋白：通过提高血液胶体渗透压，减轻脑水肿，且半衰期长，作用时间较长。每次0.4 g/kg静脉滴注，常与利尿剂合用。

3. 血管活性药物使用

(1) 第3期:此期血流动力学常是高动力高阻力,表现为皮肤花纹、四肢发凉,但并非真正休克状态,以使用扩血管药物为主。常用米力农注射液,负荷量50～75 μg/kg(有低血压风险者25 μg/kg),10分钟缓慢静脉推注,然后给予维持量,每分钟0.25～0.75 μg/kg静脉滴注,一般使用不超过72小时。血压高者将血压控制在该年龄段严重高血压值以下、正常血压以上,可用酚妥拉明,每分钟1～20 μg/kg静脉滴注,或硝普钠每分钟0.5～5 μg/kg静脉滴注,一般由小剂量开始逐渐增加剂量,逐渐调整至合适剂量。儿童严重高血压的标准为,<7日新生儿收缩压>106 mmHg,8～30日收缩压>110 mmHg,<2岁血压>118/82 mmHg,3～5岁血压>118/84 mmHg。

(2) 第4期:治疗同第3期。如血压下降,低于同年龄正常下限,停用血管扩张剂,可使用正性肌力及升压药物。可给予多巴胺,每分钟5～15 μg/kg,或多巴酚丁胺每分钟2～20 μg/kg,或肾上腺素每分钟0.05～2 μg/kg,或去甲肾上腺素每分钟0.05～2 μg/kg静脉滴注。儿茶酚胺类药物应从低剂量开始,以能维持接近正常血压的最小剂量为佳。以上药物无效者,可试用左西孟旦,起始以12～24 μg/kg负荷剂量静脉推注,而后以每分钟0.1 μg/kg维持,或应用血管加压素,每4小时静脉缓慢注射20 μg /kg,用药时间视血流动力学改善情况而定等。

4. 静脉免疫球蛋白(IVIG)应用　第2期不建议常规使用IVIG,有脑脊髓炎和高热等中毒症状严重的病例可考虑使用。建议应用指征为:精神委靡、肢体抖动频繁;急性肢体麻痹;安静状态下呼吸频率>30～40次/分(按年龄);出冷汗、四肢发凉、皮肤花纹,心率增快>140～150次/分(按年龄)。可每日1.0 g/kg,连续静脉滴注2日。第4期使用IVIG的疗效有限。

5. 糖皮质激素应用　第2期一般不主张使用糖皮质激素。第3期和第4期可酌情给予糖皮质激素治疗。可选用甲泼尼龙,每日1～2 mg/kg,或氢化可的松每日3～5 mg/kg,或地塞米松每日0.2～0.5 mg/kg,分1～2次静脉滴注。病情稳定后,尽早停用。是否应用大剂量糖皮质激素冲击治疗还存在争议。

6. 抗病毒药物应用　利巴韦林体外试验证实有抑制EV71复制和部分灭活病毒作用,可考虑使用,用法为每日10～15 mg/kg,分2次静脉滴注或雾化吸入,疗程3～5日。国外报道早期应用干扰素,可逆转EV71病毒所致的中枢神经系统损伤。口服Pleconaril,对中枢神经系统损伤有效。新加坡研制出抗EV71中和抗体SP70,治疗感染动物有效。中国台湾研制出EV71病毒疫苗VP1蛋白,有保护作用。目前已有国内企业生产出特异性EV71免疫球蛋白和含有EV71中和抗体的IVIG,但尚未应用于临床。

7. 机械通气应用

(1) 机械通气时机:早期气管插管应用机械通气,尤其是PEEP对减少肺部渗出、阻止肺水肿及肺出血发展、改善通气和提高血氧饱和度非常关键。机械通气指征为:① 呼吸急促、减慢或节律改变;② 气道分泌物呈淡红色或血性;③ 短期内

肺部出现湿性啰音；④ 胸部X线检查提示肺部渗出性病变；⑤ 脉搏容积血氧饱和度(SpO_2)或动脉血氧分压(PaO_2)明显下降；⑥ 频繁抽搐伴深度昏迷；⑦ 面色苍白、发绀，血压下降。

(2) 机械通气模式：常用压力控制通气，也可选用其他模式。有气漏或顽固性低氧血症者可使用高频振荡通气。

(3) 机械通气参数调节：① 目标：维持 PaO_2 >60～80 mmHg，二氧化碳分压($PaCO_2$)35～45 mmHg，控制肺水肿和肺出血。② 有肺水肿或肺出血者的呼吸机初调参数：吸入氧浓度(FiO_2)60%～100%，吸气峰压(PIP)20～30 cmH_2O(含PEEP)，呼气末正压(PEEP)6～12 cmH_2O，呼吸频率20～40次/分，潮气量6～8 ml/kg。呼吸机参数可根据病情变化、血气、X线胸片结果及时调高与降低，若肺出血未控制或血氧未改善，可每次增加PEEP 2 cmH_2O，一般不超过20 cmH_2O，注意同时调节PIP，确保潮气量稳定。③ 仅有中枢性呼吸衰竭者呼吸机初调参数：吸入氧浓度21%～40%，PIP 15～25 cmH_2O(含PEEP)，PEEP 4～5 cmH_2O，呼吸频率20～40次/分，潮气量6～8 ml/kg。

(4) 呼吸道管理：避免频繁、长时间吸痰造成气道压力降低，且要保持气道通畅，防止血凝块堵塞气管导管。预防呼吸机相关性肺炎及呼吸机相关性肺损伤。适当给予镇静、镇痛药，可用咪达唑仑，首次0.1～0.2 mg/kg静脉推注，然后每小时0.03～0.3 mg/kg静脉滴注维持；合用芬太尼，首次1～2 μg/kg静脉推注，然后每小时1～4 μg/kg静脉滴注维持，或丙泊酚每小时0.3～0.4 mg/kg静脉滴注；潘库溴铵(本可松，潘可罗宁)0.08～0.1 mg/kg静脉滴注20～30分钟。

(5) 撤机指征：① 自主呼吸恢复正常，咳嗽反射良好；② 氧合指数($OI = PaO_2/FiO_2 \times 100$)≥300 mmHg，胸片好转；③ 意识状态好转；④ 循环稳定；⑤ 无其他威胁生命的并发症。

8. 体外膜氧合(ECMO)应用　当EV71感染重症病例经机械通气、血管活性药物和液体疗法等治疗无好转，可考虑应用ECMO。而脑功能衰竭患者不宜应用ECMO。

9. 肺出血处理　立即气管插管，给予立止血0.5～1 kU，气管内滴入，用复苏气囊通气5～10次，可更快地将药物挤入肺泡。如仍然出血，且喷至Y型接口，给予1∶1 000肾上腺素0.1 ml/kg，气管内滴入，用复苏气囊通气5～10次，或直接接上呼吸机。同时将PEEP升至14～16 cmH_2O。可重复给予巴曲酶气管内滴入。如出血停止，应维持通气6小时不吸痰，避免任何降低气道压力的操作。但如果出血将气管完全堵住，须立即吸痰，吸完后立即接上呼吸机。

10. 休克的处理　边补边脱，扩容量<40 ml/kg，维持平均动脉压(MAP)>65 mmHg，先晶体后胶体，及时给予血制品。合用多巴胺与多巴酚丁胺，剂量升至每分钟15 μg/kg静脉滴注仍然无效，如果舒张压低于收缩压一半时，加用去甲肾上腺素，每分钟0.02～1 μg/kg静脉滴注；否则加用肾上腺素，每分钟0.1～1 μg/kg静脉滴注。仍然无效时合用去甲肾上腺素与肾上腺素。注意心律失常。

当血压正常后，逐步撤除肾上腺素、去甲肾上腺素，再逐步减低多巴胺与多巴酚丁胺的剂量。

11. 监测血糖变化　严重高血糖时可应用胰岛素。血糖>15.0 mmol/L 时使用胰岛素每小时 0.05～0.1 U/kg 缓慢静脉滴注，每 30 分钟监测 1 次血糖，控制葡萄糖输入速度。同时，也要防治低血糖。

12. 消化道管理　可应用胃黏膜保护剂。抑制胃酸分泌可应用西咪替丁、奥美拉唑等；清肠肠道可用乳果糖、生大黄、庆大霉素口服。尽早进食。

（三）分期处理要点　EV71 感染重症病例从第 2 期发展到第 3 期多在 1 日以内，偶尔在 2 日或以上。从第 3 期发展到第 4 期有时仅为数小时。因此，应当根据临床各期不同病理生理过程，采取相应救治措施。

1. 第 1 期　无须住院治疗，以对症治疗为主。门诊医生要告知患儿家长细心观察，一旦出现 EV71 感染重症病例的早期表现，应当立即就诊。

2. 第 2 期　使用甘露醇等脱水利尿剂降低颅内高压；适当控制液体入量；对持续高热、有脊髓受累表现或病情进展较快的病例，可酌情应用免疫球蛋白。密切观察体温、呼吸、心率、血压及四肢皮肤温度变化等可能发展为危重型的高危因素，尤其是 3 岁以内、病程 5 日以内的病例。

3. 第 3 期　应收入 ICU 治疗。在第 2 期治疗基础上，阻断交感神经兴奋性，及时应用血管活性药物，如米力农、酚妥拉明等，同时给予氧疗和呼吸支持。酌情应用免疫球蛋白、糖皮质激素，不建议预防性应用抗菌药物。

4. 第 4 期　在第 3 期治疗基础上，及早应用呼吸机，进行正压通气或高频通气。肺水肿和肺出血病例，应适当增加 PEEP；不宜频繁吸痰。低血压休克患者可应用多巴胺、多巴酚丁胺、肾上腺素和去甲肾上腺素等。严重心肺功能衰竭病例，可考虑体外膜氧合治疗。

5. 第 5 期　给予支持疗法，促进各脏器功能恢复；肢体功能障碍者给予康复治疗；个别病例需长期机械通气治疗以维持生命。

【疗效观察与随访】

（一）观察内容

1. 普通病例的观察　重点在 4 日以内、3 岁以下的婴幼儿。主要观察精神状态、心率、呼吸以及神经系统受累情况，如有无频繁呕吐、肢体抖动或无力、软瘫、抽搐等。若未出现上述情况，病程 1 周左右，患儿基本可恢复。

2. 重症病例的观察　严密观察病情变化，密切监护，如生命指征、瞳孔、浅反射、脑膜刺激征、末梢循环、毛细血管再充盈时间。进行中心静脉压、平均动脉压监测；进行白细胞计数、血糖、血气分析、电解质、胸片等检查。

3. 生命体征稳定期的观察　经抢救后生命体征基本稳定，但仍有患者留有神经系统症状和体征。做好呼吸道管理，避免并发呼吸道感染。应用支持疗法和促进各脏器功能恢复的药物，进行功能康复治疗或中西医结合治疗。

（二）处置内容

1. 门诊治疗　低热或无发热的普通病例可门诊治疗，并告知患者或家属在病情变化时随诊。

2. 留门诊观察室　3岁以下患儿，持续发热、精神差、呕吐，病程在5日以内应密切观察病情变化，尤其是脑、肺、心等重要脏器功能，根据病情给予针对性的治疗。留观期间出现符合住院病例条件，立即住院治疗，48小时内病情好转可解除留观。

3. 住院治疗　重症病例应住院治疗。危重病例及时收入重症监护室（ICU）救治。

4. 早期发现危重患者　早期识别的表现有：① 高热持续不退；② 精神差、呕吐、易惊、肢体抖动、无力；③ 呼吸、心率增快；④ 出冷汗、末梢循环不良；⑤ 高血压；⑥ 外周血白细胞计数明显升高；⑦ 高血糖。

5. 出院标准　符合以下6条：① 病程超过1周；② 体温正常2～3日；③ 手足病损干燥、结痂；④ 口咽病变好转，能进食；⑤ 并发症基本痊愈；⑥ 血白细胞计数/中性粒细胞比例正常。

【治疗经验与解析】

1. 治疗成功的关键是及早发现重症病例的早期表现，及早治疗。神经源性肺水肿是重症EV71感染导致死亡的重要原因，对其治疗尤为关键。肺水肿早期仅表现为安静时心率、呼吸增快、$PaCO_2$下降、血压升高，胸部X线片可无明显异常或仅有双肺纹理增多模糊、斑片影，部分病例为单侧（多为右侧）病变。当发现有这些早期表现，尤其是呼吸频率加快，氧合指数呈进行性下降时，应及早使用正压机械通气。如果有肺出血，PEEP可调至10～12 cmH_2O。高PEEP时不能立刻停下以便吸痰，因为高PEEP突然停下可造成肺泡萎陷、肺不张。可边吸痰边换气囊加压通气。不要进行频繁吸痰等降低气道压力的护理操作。

2. 神经源性肺水肿的治疗是脑干脑炎治疗的核心，早期正压机械通气、严格控制液体入量和应用米力农是治疗神经源性肺水肿的3个要点。在维持血压稳定的情况下，尽量限制液体入量和速度。在24小时内液体正平衡可增加死亡率。早期不用多巴胺或多巴酚丁胺。米力农通过影响交感神经的调控能力，改善心功能，减慢心率。该药用于心率增快，尤其是在血压偏高时，除增强心肌收缩力的强心作用外，有扩张血管作用，应用时要监测血压，对已出现血压下降、循环衰竭的患者忌用。目前认为脑干脑炎引起的休克主要是心脏舒张功能障碍，可联合应用多巴胺和硝普钠。

3. 顽固性高血压是由于交感神经亢进、儿茶酚胺大量释放所致，这时患儿常有四肢湿冷，易误诊为休克，但大多无循环不良。而循环不良或休克多在心肺复苏或大汗淋漓后出现，也有四肢湿冷。顽固性高血压者可先给予硝苯地平，每次0.25～0.5 mg/kg，每日2次口服，加用米力农每分钟0.25～0.75 μg/kg静脉滴

注。如无效，加用酚妥拉明，每分钟 1～2 μg/kg 静脉滴注。仍然无效，可用硝普钠静脉滴注，从每分钟 0.5 μg/kg 开始，逐步升高剂量，每次调高每分钟 0.5 μg/kg，直至血压下降，最大剂量每分钟 8 μg/kg。

4. 每次输入含糖液体时，要先测定血糖。高血糖可使脑脊液渗透压升高，加重中枢神经系统损害。但低血糖比高血糖的危害更大，要及时纠正低血糖。

5. 国外不主张应用糖皮质激素，但考虑到重症患者有肾上腺皮质功能不全，国内仍然主张应用。多数专家认为，糖皮质激素有助于减轻 EV71 感染所致的脑水肿和肺水肿，但尚缺乏充分循证医学证据支持。重症患者多有 $CD3^+$、$CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 细胞计数降低，血清中 IgA、IgM 及 C_3 降低，免疫功能低下易于继发感染，但无继发感染的征象时不必应用抗生素预防，以免诱导耐药细菌的产生。

6. 在病毒感染治疗中应用 IVIG，主要是针对严重脓毒症。从 EV71 感染重症病例发病机制看，有证据支持下丘脑和(或)延髓的损伤导致交感神经系统兴奋，发生神经源性肺水肿和心脏损害，但 EV71 感染能否导致严重脓毒症尚不清楚，而且 IVIG 治疗 EV71 感染重症病例的确切疗效尚缺乏足够的循证医学证据。基于文献报道和多数临床专家经验，第 2 期不建议常规使用 IVIG，有脑脊髓炎和高热等中毒症状严重的病例可考虑使用。重症患者免疫功能低下，免疫球蛋白静脉滴注有提高体液免疫的作用，另外尚有减少神经源性肺水肿发生的作用，因此第 3 期应用 IVIG 可能起到一定的阻断病情作用。

第十七节　人类微小病毒 B19 感染

人类微小病毒 B19 感染(human parvovirus B19 infection)是由人类微小病毒 B19(HPVB19)感染引起的多种疾病，主要是传染性红斑(erythema infectiosum，EI)，也称为第五病(fifth disease)，以及急性关节病。与 HPVB19 感染有关的疾病包括特发性血小板减少性紫癜、再生障碍危象、免疫缺陷或免疫功能低下患者的慢性贫血、非免疫性胎儿水肿、心肌炎、心包炎、急性肝炎、急性或慢性肾炎、肢端麻木刺痛症、丘疹紫癜性“手套和短袜”样综合征、过敏性紫癜、血管炎性综合征、慢性疲劳综合征、川崎病、自身免疫性疾病、急性哮喘发作、急性阻塞性毛细支气管炎、溶血尿毒综合征等。HPVB19 主要经呼吸道、家庭内密切接触、血液、母婴传播。5～15 岁儿童发病率高。

【诊断标准】

(一) 病原学诊断依据

1. 血液 HPVB19 - IgM 阳性。

2. 血液 HPVB19 - IgG 由阴性转阳，或在恢复期有 4 倍以上升高。

3. 血液、骨髓或组织标本中检出病毒颗粒、抗原。

4. 血液、骨髓或组织标本中病毒 DNA 阳性，并＞10^4 IU/ml(6.5×10^3 基因

量/ml)或逐渐上升。

（二）传染性红斑

1. 常发生于冬末春初，高峰为4～5月份。在出疹前1周左右可有发热、全身不适、咽痛、流涕等轻微呼吸道症状。眼结合膜和咽部轻度充血。

2. 两颊部见玫瑰色融合性斑丘疹，对称分布于鼻的两侧，碟形分布，颊部鲜红而微肿，边缘清楚，称为"掌拍颊"或"巴掌脸"。1～2日内皮疹蔓延胸背、四肢至手足。躯干四肢散在的红色斑丘疹相互融合，当中心消退时则呈网状或花边状。可有淋巴结肿大、关节肿痛、皮肤瘙痒。皮疹多在1周内消退。数周内还可因日晒、运动、洗澡或紧张等情况使皮疹再现。

3. 血常规检查可见轻中度贫血，血小板减少，嗜酸性粒细胞增多。

具备上述表现可临床诊断传染性红斑，同时具备病原学诊断依据，可作病原学确诊。

（三）急性关节病

1. 对称性多关节肿胀、疼痛和活动受限，全身各关节均可受累，但主要累及腕、指趾小关节、膝、踝关节。部分可伴发热、全身不适。多在2周内症状自行恢复，无关节破坏。少数患者的关节炎可持续数月、数年。

2. 部分患者类风湿因子或抗核抗体阳性，与幼年特发性关节炎有重叠。

具备上述表现，同时具备病原学诊断依据，可作病原学确诊。

（四）再生障碍危象

1. 见于溶血性贫血，包括镰状细胞性贫血、地中海贫血、遗传性球形红细胞增多症、红细胞酶缺乏症、自身免疫性溶血性贫血、特发性睡眠性血红蛋白尿等。也可见于急性失血患者。

2. 可有全身不适等轻微的前驱症状，1～7日后突然虚弱、嗜睡和皮肤苍白等，偶见皮疹。血红蛋白<40 g/L，网织红细胞缺乏，白细胞和血小板计数正常，骨髓象显示红细胞系的再生不良或再生障碍。以上情况多在7～10日内恢复。

具备上述表现可诊断再生障碍性贫血危象，同时具备病原学诊断依据，可作病原学确诊。

（五）非免疫性胎儿水肿

1. 妊娠母亲有HPVB19感染。

2. 胎儿贫血、缺氧、心力衰竭，低丙种球蛋白血症，形成胎儿水肿，可有心包炎、胸腔和腹腔积液。发生流产或胎儿死亡。

3. 排除新生儿Rh溶血病。

具备上述表现可诊断非免疫性胎儿水肿，同时具备病原学诊断依据，可作病原学确诊。

（六）丘疹紫癜性“手套和短袜”样综合征

1. 发热、咽痛、流涕等症状，2～4日后出现皮疹，手足对称性潮红、轻度水肿、扁平丘疹，呈手套和短袜样分布，可伴轻度瘙痒和疼痛。皮疹逐渐发展成瘀点、紫癜，可伴水疱、坏死。口腔黏膜可有红斑、瘀点、紫癜、疱疹、溃疡。局部淋巴结肿大。病程1～2周。

2. 血常规检查白细胞减少，中性粒细胞及单核细胞增多。

具备上述表现可诊断丘疹紫癜性“手套和短袜”样综合征，同时具备病原学诊断依据，可作病原学确诊。

（七）肢端麻木刺痛症

1. 指端或趾端麻木、刺痛、轻度感觉减退。重者肌力减弱，肌电图示神经传导减慢。伴反复发热、皮疹、关节痛。

2. 病程持续数月至数年，可呈间歇性发作。

具备上述表现可诊断肢端麻木刺痛症，同时具备病原学诊断依据，可作病原学确诊。

【治疗方案】

（一）对症治疗

1. 传染性红斑与丘疹紫癜性“手套和短袜”样综合征　局部应用炉甘石洗剂。

2. 急性关节病　在发热时，可服用中西药退热剂治疗。对关节疼痛等可应用非甾体抗炎药物如吲哚美辛等口服治疗。

3. 再生障碍危象　需输红细胞悬液治疗。

4. 非免疫性胎儿水肿　胎儿血红蛋白<80 g/L可进行胎儿宫内输血。如胎儿水肿恶化，或出现胎儿心律失常或胎儿监测显示变异减速，也需要考虑宫内输血。

5. 肢端麻木刺痛症　应用非甾体抗炎镇痛药物如吲哚美辛等口服，应用维生素B_1、维生素B_{12}、胞磷胆碱等神经营养药物。

6. 其他　应用免疫抑制剂后的慢性贫血患者，可停用免疫抑制剂。特发性血小板减少性紫癜、心肌炎等的治疗参见有关章节。

（二）抗病毒治疗

1. 抗病毒药物　轻症一般不必给予抗病毒治疗。重症患者可用更昔洛韦、利巴韦林、干扰素-α等抗病毒药物治疗。疗程7～14日。

2. 高效价HPVB19免疫球蛋白或单克隆抗体　静脉滴注高效价HPVB19免疫球蛋白，起初2周每日500 mg/kg，以后每日100 mg/kg，再连用8周，能明显控制感染。抗VP1独特区及抗VP2单克隆抗体具有较强的中和HPVB19病毒的能力，正在试用之中。

（三）免疫球蛋白　免疫球蛋白可提供抗HPVB19特异性IgG。严重或持

续的 HPVB19 病毒感染或伴贫血、再障危象、血小板减少性紫癜、过敏性紫癜、免疫功能低下、急性肝炎、肾脏疾病等，应用免疫球蛋白（IVIG）静脉滴注，每日 400 mg/kg共 5～10 日，可使血清中病毒 DNA 迅速下降，症状改善，或使网织红细胞、血小板及血红蛋白水平升高。胎儿水肿者可给予宫内免疫球蛋白治疗，可纠正严重胎儿贫血，分娩出体征正常的新生儿。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察 HPVB19 相关的各个疾病的临床表现的变化，如发热、关节痛、贫血、皮疹等。动态检测血清 HPVB19 抗体。在 HPVB19 病毒急性感染症状出现后 3 日内，90%即可检出 HPVB19 病毒 IgM 抗体，直至病后 2～3 个月。血清 HPVB19 病毒 IgG 抗体在病后第 2 周开始检出，持续数年甚至终生。免疫缺陷患者的 HPVB19 病毒慢性持续性感染，HPVB19 病毒抗体难以检出，但可检出病毒颗粒和 DNA。急性关节病可检出特异性 IgM，多数查不出病毒颗粒和 DNA。胎儿 HPVB19 感染的早期诊断可检测孕妇血清特异性 IgM，在分娩后可测定脐血特异性 IgM。

2. 预后　一般感染者临床过程较轻。免疫功能正常者、传染性红斑、关节炎可短期内自行恢复，预后良好。免疫功能低下和原有慢性溶血性贫血的患者，则常引起较严重的病症，病程迁延持久，甚至发生严重贫血危象而致死。HPVB19 病毒宫内感染可导致流产或胎儿死亡。

【治疗经验与解析】

1. HPVB19 感染是一种自限性疾病，大多数不需要治疗。只有少数有明显表现者需要治疗，但目前尚无有效的特异性和规范的治疗方法。本病的抗病毒治疗，目前尚无特效的化学药物。对于 HPVB19 感染相关的急性血小板减少性紫癜患儿，在输注新鲜血小板悬液提升外周血小板达$>50\times10^9$/L 后，应用更昔洛韦治疗，并静脉输注免疫球蛋白，可使病程缩短。国外报道对于免疫功能正常、HPVB19 感染相关的再障危象者，输注免疫球蛋白及输血后，血红蛋白浓度能达到较满意程度，预后良好，多在短期内恢复。

2. 关于糖皮质激素，因其能影响机体正常的抗病毒免疫反应，可引起慢性感染，应该慎用。但在危重患儿，如出现再障危象及重度血小板减少等危及生命的情况下，可与输注免疫球蛋白一起使用，并应短期应用。

3. 免疫力低下或免疫缺陷的患者，如 HIV 感染者、器官移植或化疗的患者，由于其不能产生适当的抗体应答而有持续性微小病毒感染的危险，所以除对症治疗外还需抗病毒治疗。应用免疫抑制剂治疗的患者，发生持续性 HPVB19 感染，可通过中止免疫抑制剂而治愈。对器官移植的患者，应用 IVIG 的同时逐渐减少免疫抑制剂的剂量，会使临床症状有所好转，但无法根治 HPVB19 病毒；只有在停用所有免疫抑制剂并且移除移植物之后，才有可能成功根治 HPVB19。

4. 胎儿 HPVB19 感染与巨细胞病毒、弓形虫、风疹病毒等感染不同，不会导致严重的畸形。感染的孕妇生出健康胎儿的概率>88%。因此，一般不建议感染

孕妇终止妊娠。如血清学检查表明孕母有急性感染，就需进行随诊检查至感染后8周。随诊项目包括B超检查以监测胎儿水肿征象、母血甲胎蛋白(AFP)测定等。若B超检查示羊水量正常，胎儿无水肿或腹水，AFP正常，继续监测14周后停止。否则，有异常指征时，在B超引导下行脐带穿刺，取胎血标本进行HPVB19病毒DNA、血清HPVB19－IgG及IgM、胎血常规、核型分析。每周做2次胎心率宫缩图(NST)检查及1次B超检查，嘱孕妇自数胎动。若异常指征好转，可待其足月分娩；如随访中发现胎儿水肿加重、NST异常，孕龄不足34周可经脐带穿刺进行宫内输血治疗，孕龄已满34周可考虑提前终止妊娠。

第十八节 巨细胞病毒感染

巨细胞病毒感染(cytomegalovirus infection)是由人巨细胞病毒(HCMV或CMV)，现命名为人疱疹病毒5型(HHV－5)引起的先天性或后天获得性感染性疾病。CMV感染细胞有2种类型：① 产毒性感染，临床为活动性感染。② 潜伏感染。根据感染来源分为：① 原发感染：为初次感染外源性CMV；② 再发感染：包括内源性潜伏病毒的活化、再次感染。CMV的组织嗜性与患者年龄和免疫状况有关：胎儿和新生儿神经系统、肝脾和唾液腺受累；免疫抑制的儿童肺脏受累，常有全身感染；免疫正常的儿童肾脏和唾液腺受累。

【诊断标准】 主要引自2012年中华医学会儿科学分会感染学组《儿童巨细胞病毒性疾病诊断和防治的建议》。

（一）疾病高发人群 ① 母亲孕期有原发感染或再发感染的新生儿；② 1岁以下婴儿；③ 艾滋病患儿；④ 接受骨髓、干细胞或实体器官移植者；⑤ 接受大剂量或长期免疫抑制剂或糖皮质激素治疗者；⑥ 其他免疫抑制的患儿。

（二）临床特征

1. 先天感染 常有多系统器官受损或以下一种或多种表现不同组合形式：① 黄疸：以直接胆红素升高为主；② 肝脾大：肝功能异常；③ 血小板减少性瘀斑；④ 中枢神经系统受累：头小畸形，脑室扩大伴周边钙化灶，感音神经性耳聋，神经肌肉异常，惊厥，视网膜脉络膜炎，脑脊液蛋白增高；⑤ 外周血异形淋巴细胞增多；⑥ 腹股沟斜疝。

2. CMV肝炎 多见于婴幼儿原发感染。呈黄疸型、无黄疸型或亚临床型。中轻度肝大和肝功能异常，脾大。

3. CMV肺炎 多见于＜6个月婴幼儿原发感染。多无发热，有咳嗽、气促、气喘、三凹征，偶闻肺部啰音。影像学检查多为弥散性肺间质病变，可有支气管周围炎、肺气肿和结节性浸润。可伴肝损害。

4. 输血后综合征 多见于新生儿输血后原发感染。可有发热、黄疸、肝脾大、溶血性贫血、血小板减少、淋巴细胞和异常淋巴细胞增多、皮肤灰白、肺炎、呼吸

衰竭。

5. 类传染性单核细胞增多症　又称单核细胞增多症样综合征。多为年长儿或婴幼儿原发感染。发热、不适、肌痛等。淋巴结肿大和咽炎少见。发热1～2周后白细胞>(10～20)×10^9/L，淋巴细胞>50%，异常淋巴细胞>5%，肝功能异常，肝脾大。

6. 免疫抑制儿童的症状性感染　可为原发或再发感染。表现为类传染性单核细胞增多症，但异常淋巴细胞少见。可有免疫抑制治疗所致的白细胞、血小板减少。肝移植者肝炎与急性排斥反应同存，肾移植者发生免疫复合物性肾炎。其他有肺炎、胃肠炎、脑膜脑炎、脊髓炎、周围神经病变、多发性神经根炎等。

（三）病毒学证据

1. 直接证据　① 从受检标本(血、尿等体液、肺泡灌洗液、组织等)中分离出CMV；② 电镜下找到CMV病毒颗粒和光镜下找到巨细胞包涵体；③ 免疫标记技术检测出CMV抗原如IEA、EA和pp65抗原等；④ 反转录PCR检测出CMV基因产物，阳性表明活动性感染；⑤荧光定量PCR检测出CMV-DNA。高载量CMV-DNA或血清或血浆CMV-DNA阳性是活动性感染证据。而全血或单个核细胞CMV-DNA阳性有潜伏感染可能。

2. 间接证据

(1) 原发感染证据：① 动态观察到抗CMV-IgG的阳转；② 抗CMV-IgM阳性而抗CMV-IgG阴性或低亲和力CMV-IgG阳性；③ 新生儿抗CMV-IgM阳性。

(2) 近期活动性感染证据：① 双份血清抗CMV-IgG滴度呈≥4倍增高；② 抗CMV-IgM和IgG阳性。

注：<6个月婴儿CMV-IgG阳性需考虑来自母体的CMV-IgG。有严重免疫抑制者或幼婴可出现CMV-IgM假阴性。

（四）诊断标准

1. 临床诊断　具备上述活动性感染的病毒学证据(直接或间接证据)，又有上述临床特征之一，排除其他常见病因后可做出临床诊断。

2. 确定诊断　具备上述病毒学证据中的直接证据之一项。

（五）分期诊断

1. 先天感染　生后≤14日证实有CMV感染。

2. 围生期感染　出生14日内没有CMV感染，而于生后第3～12周内证实有CMV感染，通常经产道、母乳或输血等途径获得。

3. 生后感染或获得性感染　在出生12周后经密切接触、输血制品或移植器官等传播途径，获得CMV感染。

（六）分型诊断

1. 症状性感染　① 病变累及2个或2个以上器官系统时称全身性感染，多

见于先天性感染和免疫缺陷者；② 病变主要集中于某一器官或系统。

2. 无症状性感染 ① 有 CMV 感染证据但无症状或体征；② 亚临床型感染，无症状但有受损器官的体征和（或）功能异常。

【治疗方案】 主要引自 2012 年中华医学会儿科学分会感染学组《儿童巨细胞病毒性疾病诊断和防治的建议》。

（一）一般治疗 加强护理与营养，注意不用对肝有损伤的药物，母乳检测 CMV－DNA 阳性者，已感染 CMV 的婴儿可继续母乳喂养，对于早产儿和低出生体重儿，可将带病毒母乳置于－15℃下冻存至少 24 小时后，室温融解可明显减低病毒滴度，然后应用巴斯德灭菌法（62～72℃ 5 秒钟），可消除病毒感染性。如果无此处理条件，对于早产儿和低出生体重儿，可停母乳喂养。

（二）抗病毒治疗

1. 抗 CMV 药物应用指征 对于免疫正常个体的无症状性感染或轻症疾病无需抗病毒治疗，对于免疫抑制者是有益的。主要应用指征：① 符合上述临床诊断或确定诊断的标准，并由较严重或易致残的 CMV 疾病，包括间质性肺炎、黄疸型肝炎、脑炎和视网膜脉络膜炎，尤其是免疫抑制者如艾滋病患儿；② 移植后预防性用药；③ 有中枢神经损伤包括感音神经性耳聋的先天性感染，早期治疗可防止听力和中枢神经损伤恶化。

2. 常用抗 CMV 药物方案

（1）更昔洛韦（丙氧鸟苷）：为首选药物，用法：① 诱导期：每次 5 mg/kg，溶于生理盐水 50～100 ml，静脉滴注，每次滴注时间＞1 小时，每 12 小时静脉滴注 1 次，持续 2～3 周；② 维持期：每次 5 mg/kg，每日 1 次静脉滴注，持续 5～7 日，总疗程 3～4 周。若诱导期疾病缓解或病毒血症、病毒尿症清除，可提前进入维持期治疗。若诱导期治疗 3 周无效，应考虑原发或继发耐药而换药；或现症疾病为其他病因所致而需治疗其他疾病。若维持期疾病进展，可考虑再次诱导治疗；若免疫抑制因素未能消除则应延长维持疗程，采用：① 每次 5 mg/kg，每日 1 次静脉滴注；或② 每次 6 mg/kg，每日 1 次静脉滴注，每周用药 5 日；或③ 序贯应用缬更昔洛韦口服，以免病情复发。用药期间应监测血常规和肝肾功能，若肝功能明显恶化、血小板≤25×10^9/L 和粒细胞≤0.5×10^9/L 或下降至治疗前水平的 50%应停药。粒细胞减少重者可给予粒细胞集落刺激因子，粒细胞恢复后若需再次抗病毒治疗，仍可使用原剂量或减量，或联合应用粒细胞集落刺激因子。有肾损害者应减量，肾透析者剂量＜1.25 mg/kg，每周 3 次静脉滴注，在透析后用药。

（2）缬更昔洛韦：口服后在体内代谢转化为更昔洛韦。① 诱导期：每次 16 mg/kg，每日口服 2 次，持续 3 周；② 维持期：每次 16 mg/kg，每日口服 1 次，每周口服 2 日。总疗程 4 周以上。肾功能不全者减量。需与食物同服，不宜嚼碎。主要不良反应有胃肠反应、骨髓抑制和眩晕、头痛、失眠等。

（3）膦甲酸：在应用更昔洛韦耐药，即仍有疾病进展时，可选用该药，可单用或

与更昔洛韦联用。① 诱导期：每次 60 mg/kg，每 8 小时 1 次静脉滴注 1 小时，持续 2～3 周；② 维持期：免疫抑制者需维持治疗，每次 90～120 mg/kg 静脉滴注，每日 1 次。维持期间若病情进展，可再次诱导或与更昔洛韦联用。主要不良反应为肾毒性。

(4) 高效价 CMV 免疫球蛋白：用于危重患者，且与更昔洛韦合用。更昔洛韦每日 7.5 mg/kg，分为 8 小时 1 次，静脉滴注 14 日，在第 1、2、7 日给予高效价 CMV 免疫球蛋白 400 mg/kg，第 14 日给予 200 mg/kg 静脉滴注。如果无高效价 CMV 免疫球蛋白，可用普通免疫球蛋白以同等剂量代替。高效价 CMV 免疫球蛋白也应用于预防移植患者的 CMV 感染，每日 100～200 mg/kg 静脉滴注，在移植前 1 周用 1 次，移植后每 1～3 周给予 1 次，持续 60～120 日。

（三）对症治疗

1. 保肝利胆退黄药　葡醛内酯（肝泰乐）25～50 mg，每日 3 次；联苯双酯，每次 0.5 mg/kg，每日 3 次。也可静脉滴注易善复、甘利欣或强力宁，均为 1～1.5 ml/kg，每日 1 次。或静脉滴注腺苷蛋氨酸，每日 20 mg/kg，每日 1 次，10～14 日为 1 个疗程。黄疸显著时，可用苯巴比妥，首次负荷量 15 mg/kg 肌内注射，维持量每日 5 mg/kg 口服，每日 3 次。

2. 白蛋白　高间接胆红素血症时，静脉滴注白蛋白每次 1 g/kg，可防止胆红素脑病发生。

3. 蓝光照射　当黄疸较重，血总胆红素≥205 μmol/L，且以间接胆红素升高为主，直接胆红素＜26 μmol/L 时，可予蓝光照射 24～48 小时。

4. 维生素 K　因肝功能差，维生素 K 依赖凝血因子合成不足，可用维生素 K_1 每日 3～5 mg，每日 1 次肌内注射，或每日 10 mg 静脉滴注，每日 1 次，连用 3 日，可防止出血。

5. 间质性肺炎治疗　婴儿 CMV 间质性肺炎时，可有喘憋，给予吸氧、镇静、普米克令舒雾化吸入，常可使患儿喘憋减轻，缺氧症状得到改善。注意防治心力衰竭。

【疗效观察与随访】

1. 抗病毒疗效评估　① 临床评估：评估症状、体征和脏器功能的改善。② 病毒学评估：复查 CMV 抗原、病毒滴度定量、血 CMV-DNA 载量动态变化以评估疗效，确定有无耐药。症状缓解后尿液和唾液 CMV-DNA 可长时间持续存在，故这些样本的 CMV-DNA 检测不宜用于评估抗病毒疗效。

2. 预后　无症状性感染者预后较好。有宫内感染如中枢神经系统损害、肝炎、耳聋、脉络膜视网膜炎等预后较差。先天性感染者黄疸持续时间较长，且面色呈暗黄色（阴黄），大便持续白陶土样，多有淤胆型肝炎或肝硬化，往往治疗效果和预后较差。肝功能衰竭、肝硬化常是致死的主要原因。

【治疗经验与解析】　抗病毒药物中，膦甲酸肾毒性大，较少用于儿科患儿，只

用于对更昔洛韦耐药的 CMV 感染，上述推荐的剂量很大，为国外参照成人方案推荐的剂量，需慎用大剂量膦甲酸。CMV 对干扰素敏感性较低，干扰素疗效不如更昔洛韦，一般不用。由于 CMV 病毒缺乏胸腺嘧啶核苷酸激酶，因此阿昔洛韦治疗 CMV 感染无效。伐昔洛韦即万乃洛韦（商品名明竹欣），口服后转化为阿昔洛韦，对 CMV 感染疗效差，不用于治疗。国外仅大剂量用于移植后预防 CMV 感染，成人每日 1.5～2 g，分 4 次口服，服用 90～180 日。更昔洛韦是治疗 CMV 感染的首选药物，但对 CMV 肺炎疗效差。据报道，每次 5 mg/kg，每日 2 次静脉滴注更昔洛韦，2～3 周后患儿排 CMV 病毒明显减少，但停药后不久又可排 CMV 病毒，血 CMV－DNA 又转阳性。

（吴升华）

第十九节　单纯疱疹病毒感染

单纯性疱疹病毒感染（herpes simplex virus infection）是由单纯疱疹病毒引起的全身性病毒感染性疾病。单纯性疱疹病毒有两种类型：① 单纯疱疹病毒Ⅰ型（HSV－1）主要感染口、唇的皮肤和黏膜、中枢神经系统，也偶见于外生殖器。② 单纯疱疹病毒Ⅱ型（HSV－2），与新生儿感染及成人外生殖器感染有关。

【诊断标准】

1. 母亲病原学检测　母亲血清 HSV－IgM 抗体阳性或 PCR 检测宫颈有 HSV－DNA。

2. 临床表现　① 全身性感染：黄疸，肝脾大，嗜睡、呕吐、皮肤黏膜疱疹、呼吸窘迫、心力衰竭、休克、出血倾向。② 中枢神经系统感染：激惹、嗜睡、抽搐、昏迷，角弓反张，去大脑强直。③ 局限性感染：皮肤、口腔疱疹，角膜炎、结膜炎、视网膜脉络膜炎、白内障。④ 呼吸系统感染：进行性呼吸窘迫。

3. 病原学检查　① 用疱疹的疱液、脑脊液、咽拭子等标本，接种细胞培养分离出 HSV。② 恢复期血清 HSV－IgG 抗体效价较急性期血清抗体效价增高 4 倍以上。③ 血清或脑脊液 HSV－IgM 抗体阳性。④ 血液或其他标本中 HSV－DNA 阳性。⑤ 免疫学方法检出 HSV 抗原。

具有上述第 2 项之一与第 3 项之一，可诊断为单纯性疱疹病毒感染。新生儿单纯性疱疹病毒感染可同时具备上述第 1 项。

【治疗方案】

（一）一般治疗　加强护理，发生脱水、酸中毒、休克时应进行必要而适当的液体疗法。发生疱疹的部位应保持局部清洁。当伴有细菌感染时，可短期使用抗生素进行治疗。

（二）抗病毒治疗

1. 阿昔洛韦（无环鸟苷）　是目前治疗 HSV 感染最有效的抗病毒药物。对中

枢神经系统感染、呼吸系统感染及全身播散性感染，剂量为每次 10 mg/kg，溶于5%葡萄糖或生理盐水中静脉滴注 1 小时以上，每 8 小时 1 次，连用 14～21 日。对严重的局限性皮肤黏膜感染，连用 10～14 日。对轻度皮肤黏膜感染可口服，每次10～15 mg/kg，每日 5 次，连用 7 日。对眼病变可用 0.1%阿昔洛韦眼液滴眼，每 2 小时 1 次。对皮肤黏膜疱疹病损处可用 3%阿昔洛韦软膏涂擦，每日 3～4 次。

2. 阿糖腺苷　剂量为每日 10～15 mg/kg，静脉滴注持续 12 小时，每日 1 次，连续 10～14 日。不良反应有胃肠道反应、白细胞与血小板减少、神经精神症状。3%阿糖腺苷治疗角膜结膜炎，每 2 小时滴药 1 次，用 7～10 日。治疗生殖器疱疹，每 4 小时涂抹 1 次，用 7 日。

3. 伐昔洛韦　用于治疗皮肤黏膜疱疹。每日 10 mg/kg，分 3 次口服，疗程7～10 日。

4. 碘苷（疱疹净）　该药毒性大，不宜用于全身治疗。目前多采用 0.1%碘苷治疗角膜结膜炎，白天每 1～2 小时滴药 1 次，夜间每 2～3 小时 1 次，每次 1～2 滴，可迅速奏效，至局部症状消失之后，仍应用药数日。5%碘苷用于皮肤疱疹，每 4 小时 1 次外用，用 7～10 日。

5. 其他　α 干扰素每日 75 万～100 万 U，肌内注射，每日 1 次或隔日 1 次，用 10～14 日。干扰素软膏、3%膦甲酸用于皮肤疱疹，每 4 小时 1 次外用。1%三氟腺苷用于治疗角膜结膜炎，每 2 小时滴药 1 次，用 7～10 日。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　对中枢神经系统感染者，观察患儿的精神状态，反应是否正常，有无嗜睡、烦躁不安、激惹或激惹与嗜睡交替出现。有无气促、呼吸困难、前囟饱满或紧张、抽搐等神经系统异常的表现。及时进行脑脊液检查。对肝炎患儿，观察患儿的皮肤巩膜黄染的情况、肝脾大小，每隔 7～14 日复查肝功能和血清胆红素；必要时定期复查病毒学指标及其他特殊检查项目。

2. 预后　治疗有效者病情好转，在治疗 10～14 日后临床症状好转或消失、黄疸消退、呼吸平稳、惊厥消失、肝脏缩小、肝功能恢复正常为好转。血清抗体检测阴转需 3 个月以后。本病局部感染者治疗后预后好，早产儿且为全身性感染者预后较差，1/2 死亡。存活者有小头畸形、脑积水、脑钙化、精神运动障碍等后遗症。

【治疗经验与解析】

1. 阿昔洛韦早期应用可明显降低 HSV 脑炎及新生儿疱疹感染的病死率，并能缩短病程，但不能清除潜伏性感染的 HSV，因此不能防止复发。对有 HSV 感染史的患儿，如抵抗力下降，有潜伏的 HSV 复发的可能，见于外伤、疲劳、感染、月经期等情况下，表现为复发性口唇疱疹或生殖器疱疹，可再用阿昔洛韦治疗。

2. 阿糖腺苷在新生儿 HSV 感染早期使用，疗效显著，可明显减少新生儿 HSV 感染的死亡率。伐昔洛韦生物利用度高，口服吸收好，可用于治疗皮肤黏膜疱疹。生殖器疱疹选用伐昔洛韦、万乃洛韦。干扰素软膏用于口腔黏膜疱疹，可较快止痛。如无干扰素软膏，可用棉签蘸取已经用过的干扰素注射液或粉剂，涂

在口腔黏膜疱疹上，可快速止痛。近年亦有应用干扰素、更昔洛韦治疗新生儿HSV感染的报道，有较好疗效。

第二十节 狂犬病

狂犬病(rabies)又名恐水病(hydrophobia)，是由狂犬病病毒(rabies virus)所致一种人畜共患的急性中枢神经系统传染病。狂犬病病毒感染对象是犬、狼、猫等肉食动物，人多因被病兽咬伤而引起中枢神经系统感染。本病发病率虽很低，但一旦发病，预后极差，病死率极高。临床表现恐惧不安、高度兴奋、恐水怕风，常因喉肌痉挛和进行性瘫痪而死亡。

【诊断标准】

1. 流行病学史　多数在发病前1年内，多在10日至3个月内，有被犬、狼、狐狸、猫等咬伤或抓伤史。如该动物存活10日以上，可排除狂犬病。

2. 临床表现　早期可有发热、头痛、烦躁、忧郁、呼吸道或消化道症状、室上性心动过速等表现，伤口部位及附近可出现痛、痒、麻木或蚁走感。继而对声、光、风等刺激异常敏感，饮水、见水、闻水声、吹风、音响、光亮即可引起疼痛性咽肌痉挛。可有声嘶、脱水、发热、大汗、流涎，心率增快、血压升高、斜视，继而肢体弛缓性瘫痪、昏迷、呼吸循环衰竭，多发生死亡。

3. 病原学证据　① 唾液、咽部或气管分泌物、角膜印片及皮肤肌肉切片中病毒抗原检测阳性。② 未接种狂犬病疫苗者血清或脑脊液中和抗体阳性。曾经接种狂犬病疫苗者，脑脊液中和抗体大于1∶64或血清中和抗体超过1∶5 000具有诊断价值。快速荧光聚焦抑制试验(RFFIT)，疫苗接种者一般<50 IU，狂犬病患者可达640 IU。③ 分离患者唾液、脑脊液或死后脑组织病毒阳性。④ PCR检测狂犬病毒RNA阳性。⑤ 死者脑组织内基氏小体阳性。

具备上述流行病学史和临床表现，主要是三怕(怕水、怕光、怕风)，又具备病原学证据之一，可确诊本病。

【治疗方案】

(一) 局部处理

1. 伤口处理　首先(最好是咬伤的2小时内)在咬伤近端缚一止血带，针刺伤口周围皮肤，挤压促血流出，然后用饱和碳酸氢钠溶液、20%软肥皂水或0.1%苯扎溴铵彻底冲洗伤口30分钟，再以大量清水洗净后，以0.1%新洁而灭溶液擦洗或用75%乙醇、2%～3%碘酒涂擦。必要时可切除部分污染的组织，不要缝合或包扎伤口。伤口深时，可用浓硝酸烧灼。必要时还要行局部预防细菌感染的措施。

2. 狂犬病免疫球蛋白　应用狂犬病免疫球蛋白20 IU/kg，或用马抗狂犬病血清40 IU/kg，总量一半在伤口底部及四周注射，另一半在臀部肌内注射。动物源

性抗狂犬病血清或免疫球蛋白的应用，需在皮试阴性后进行；如果皮试阳性，应先静脉注射肾上腺素每次 0.01～0.03 mg/kg，然后再应用。人源性狂犬病免疫球蛋白不必进行皮肤试验。

3. 破伤风免疫球蛋白　伤口较深时要同时注射破伤风抗毒素 1 万～2 万 U 或破伤风免疫球蛋白 3 000 U。

（二）发病后处理

1. 隔离患者　避免一切不必要的刺激，避光，安静，避水声。恐水时禁饮禁食。医护人员最好是经过免疫接种者，并戴口罩和手套，以防受染。患者的分泌物或排泄物须严格消毒。

2. 监护与对症治疗　补充水、电解质及热量，纠正酸碱平衡失调。烦躁、痉挛的患者予镇静剂，如苯巴比妥、地西泮、氯丙嗪。有脑水肿时给予脱水剂 20% 甘露醇。呼吸困难可用呼吸机，间歇正压输氧，必要时可做气管切开。有心动过速、心律失常、血压升高时可应用 β 受体阻滞剂。

3. 抗病毒药物　可试用干扰素 10 万 U/kg，皮下注射或肌内注射。

（三）狂犬病疫苗

1. 适应证　有下列情况即需注射：① 确实被狂犬咬伤或抓伤的；② 咬人的动物在 10 日内死亡；③ 咬人的动物已逃跑或当场已被捕杀；④ 咬伤部位在头颈等处或伤口大而深的。如果与狂犬有间接接触，但无伤口，不必注射。如果咬人的动物在 10 日内仍存活，不必注射。

2. 暴露后预防　根据 WHO 建议，按 0、3、7、14、30、90 日各注射一个剂量的狂犬病疫苗方案，全程 6 针，最后 1 次为非强制性注射。肌内注射，每次 1 ml，小儿注射于大腿肌内前外侧区，成人注射于上臂三角肌区，因臀部肌内注射抗原作用差，切勿注射于臀部。严重咬伤者可于 0～6 日每日注射疫苗 1 针，以后分别于 10、14、30、90 日再各注射 1 针，全程 10 针。

【疗效观察与随访】　严密观察病情变化，密切监护呼吸、心率、血压、瞳孔等。进行血气分析、电解质等检查。典型狂犬病患者发病后进展迅速，病情严重，几乎全部死亡。

【治疗经验与解析】　本病的病死率几乎 100%，已报道的有限的几个存活者，均在长时间昏迷后，逐渐恢复。干扰素在动物实验中可抑制病毒复制，但其临床疗效尚不肯定。因此本病的防治重点在于预防。目前主张，凡被犬、猫、狼等咬、抓伤或舔后，为保证安全，都应注射狂犬病疫苗。人被病兽咬伤后是否发病和咬伤部位、程度、伤口处理及是否注射疫苗有关。暴露部位如头、面、颈部、手指等，伤口大且深者易发病。如彻底迅速清洗伤口，及时、足量、全程注射狂犬病疫苗者，可大大减少发病的机会。一般来说，未免疫的人被病犬咬伤后发病率为 15%～20%，被病狼咬伤后发病率为 50%～60%。

第二十一节　肾综合征出血热

肾综合征出血热（hemorrhagic fever with renal syndrome，HFRS）又称为流行性出血热（epidemic hemorrhagic fever，EHF），是由汉坦病毒（Hantaan virus，HV）引起的，以急性起病、发热、出血、低血压和肾脏损害等为特征的自然疫源性传染病。目前我国流行的有两型，即传染源以黑线姬鼠为主的野鼠型和以褐家鼠为主的家鼠型。二者临床表现及病程基本相同，但前者较重，后者病情较轻。传播途径主要是呼吸道传播，即带毒鼠的排泄物及分泌物在外界形成气溶胶，经呼吸道吸入感染。其次是接触传播，带毒鼠的排泄物及分泌物，通过破损的皮肤和黏膜侵入机体。消化道传播是通过摄入被带毒鼠污染的食物经消化道感染。在流行地区，冬春季为发病高峰。

【诊断标准】

1. 流行病史　① 在发病前 2 个月内，在流行季节进入流行地区居住或逗留；② 有与鼠类及其排泄物直接或间接接触史。

2. 临床特点　① 有发热、出血、肾损害 3 大主症；② 有 5 期临床过程，即发热期、低血压休克期、少尿期、多尿期和恢复期；③ 有特殊中毒症状即“三红（颜面、颈部及上胸部潮红）”、“三痛（头痛、腰痛及眼眶痛）”。

3. 病原学检测　① 血清特异性 HV - IgM 阳性，或 HV - IgG 前后两次有 4 倍升高，或单份血清抗体滴度≥1∶320；② 特异性 HV 抗原检测阳性；③ RT - PCR 方法测定血液、尿沉渣细胞 HV 的 RNA，用于 HV 的分型诊断。

凡持续发热者，具备临床特点 3 项中任何一项并符合流行病史者，即可拟诊为本病。拟诊患者符合病原学检测 3 项中任何一项，可确诊本病。

【治疗方案】

（一）发热期治疗

1. 一般治疗　卧床休息、补充热量、维生素与水，注意调整酸碱平衡以维持稳定内环境。每日输液 50～100 ml/kg。监测各种生命体征。

2. 对症治疗　体温高、症状重者，氢化可的松每日 4～8 mg/kg 或地塞米松每日 0.2～0.4 mg/kg，静脉滴注，热退即停。不宜给强烈退热剂，以防止大汗引起虚脱、休克。呕吐可用维生素 B_6 静脉滴注或口服多潘立酮，严重呕吐可用氯丙嗪 1 mg/kg肌内注射。出血症状明显患儿可用酚磺乙胺（止血敏）10 mg/kg、维生素 K_1 10 mg 静脉滴注。胃肠道出血可口服凝血酶，将 400 U 加入 20 ml 冷液体中口服，每日 3～4 次；静脉滴注西咪替丁，每日 10～15 mg/kg。咯血可用垂体加压素 5～10 U，加入葡萄糖溶液 50 ml 中于 15 分钟内静脉滴注。巴曲酶 0.5～1 kU 静脉滴注或肌内注射。防治 DIC 参加本书“弥散性血管内凝血”一节。

3. 抗病毒药　利巴韦林疗效肯定，应尽早在发病 4 日内应用，15～20 mg/kg，

静脉滴注，每日 1 次，用 3～5 日。也可应用干扰素 10 万 U/kg 肌内注射，每日 1 次用 3～5 日。应用特异性 HV 免疫球蛋白或 EHF 抗血清、恢复期患者血清治疗，有一定效果。

（二）低血压休克期治疗

1. 补充血容量　应掌握早期、快速、适量的原则。在血压偏低或有波动时即应扩容补液。出现休克应快速补液。补充血容量要适量，根据血压、脉压、心率、末梢充盈情况和血红蛋白浓度等指标情况调整和确定，避免补液过多导致肺水肿、心功能不全。轻型者输入 1/2 张液体，速度以每小时 8～10 ml/kg 为宜，根据血压回升及血液浓度改善情况，调整补液量及速度。重症休克者应用等张含钠液，补液速度加快。对有心功能不全者，补液速度应慢。由于血浆渗出，胶体渗透压下降，常输注低分子右旋糖酐，渗出严重时可用白蛋白等。

2. 纠正酸中毒　酸中毒时可用 5%碳酸氢钠。5%碳酸氢钠(ml)＝(22－测得 HCO_3^- mmol/L)×体重(kg)。

3. 血管活性药物的应用　一般不宜早用，经快速补液血容量补足后，血压仍不稳定，可选用血管活性药物如间羟胺(阿拉明)、多巴胺等静脉滴注。

4. 强心剂的应用　有心功能不全表现应用强心剂，一般应用毛花苷 C(西地兰)或毒毛花苷 K，根据体重确定剂量，参见“充血性心力衰竭”一节。

5. 改善肾功能　休克纠正后，血容量已补足，可应用酚妥拉明和多巴胺，各 0.3 mg/kg加入 100～250 ml 葡萄糖溶液中，按多巴胺量以每分钟 3～5 μg/kg 速度静脉滴注，结束后给予呋塞米(速尿)1 mg/kg 静脉推注，以改善肾血流量，促进利尿。

（三）少尿期治疗　严格区别肾前性(低血容量性) 与肾性少尿。如为后者则按急性肾衰竭治疗。参见“急性肾衰竭”一节。

1. 一般治疗　给予高热量、高维生素、低蛋白、半流质饮食，严格控制入量，每日液体入量＝前 1 日尿量＋不显性失水(每日 10～15 ml/ kg)＋吐泻丢失量－内生水量(每日 100 ml/m^2)。高血钾者不补钾盐，限制含钾丰富的食物。低钠血症主要通过限水及利尿剂解决。发生低钙惊厥时可静脉缓慢推注 1 倍稀释的 10%葡萄糖酸钙。

2. 利尿　早期应用上述酚妥拉明和多巴胺静脉滴注，然后应用呋塞米(速尿)静脉推注的方法。

3. 透析　应用腹膜透析或血液透析。

(1) 透析的作用：① 降低或延缓氮质血症发生，以赢得时间使患者进入多尿期。② 通过透析纠正或防止高血钾等电解质紊乱。③ 控制高血容量，防止心衰、肺水肿的发生。

(2) 透析指征：① 少尿＞4 日或无尿＞2 日；② 高血容量综合征经保守治疗无效，出现心力衰竭、肺水肿、脑水肿及肠道大出血者；③ 血尿素氮与血清肌酐高于

正常4～5倍以上；④ 血钾≥6.5 mmol/L用一般方法不能缓解者；⑤ 进入少尿期后，病情进展迅速，早期出现严重意识障碍，持续性呕吐、大出血、尿素氮上升迅速。

（四）多尿期治疗

1. 监测血液电解质，补充水分及电解质，防止脱水及电解质紊乱。

2. 逐步恢复正常饮食、补充维生素及其他矿物质等营养成分，但蛋白质只宜逐步增加。

3. 防治继发感染，做好口腔、皮肤卫生护理及空气消毒。

（五）恢复期治疗　给予高糖、高蛋白及富含维生素的饮食。应注意休息，注意防治贫血、继发感染等。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　在上述各期中，监测各种生命体征如血压、心率、呼吸和外周血氧饱和度、氧合指数等。动态监测实验室指标，如血生化、电解质、血气分析、血常规、床旁X线胸片等。

2. 并发症观察　① 急性心力衰竭：肺水肿与急性呼吸窘迫综合征(ARDS)多发生于少尿期高血容量综合征时，在低血压休克期抢救过程中可发生心衰。② 腔内大出血：咯血、吐血、便血，多发生于少尿期及多尿早期。需及时止血治疗。③ 继发感染：多见于重症患者的少尿后期与多尿早期。可发生肺炎、尿路感染及全身感染。病原菌多为大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌及白色念珠菌。④ 其他：心律不齐、心肌炎、心包积液均有发生。

3. 预后　本病为自限性疾病，无合并症时半个月即开始缓解，一般亦不留后遗症，且获得终身免疫。本病病死率20世纪60年代以前高达20%～40%。近年来已降至5%左右。过去主要死于休克，近年来休克抢救成功率提高，死于少尿期相对较多，主要是出血、心力衰竭、肺水肿或继发感染所致。轻者可跳期，如仅有发热及多尿期，或仅有发热、少尿和多尿期。跳期者一般病情较轻，病程较短，而重者可多期重叠，预后差，死亡率较高。

【治疗经验与解析】　在本病的治疗中，做好“三早一就”即早发现患者、早休息、早治疗，就地有条件的单位治疗，以及把好“四关”即休克、出血、肾衰、感染关，可明显降低病死率。迄今各种中西医疗法甚多，但多数疗效不肯定。应针对各期的病生理改变进行合理的综合性液体疗法，防治休克、急性肾衰竭和各种并发症的发生。出现低血压倾向时即要积极预防血压下降。如血压已经下降，为保证主要内脏供血、供氧，需在1～2小时内使血压回升至正常范围，4小时内稳定。少尿期的重要治疗是及时透析。血液透析后应该特别注意低血钾或低血钠。多尿期的治疗中，既要防止因补液不足、脱水和电解质紊乱而出现的二次肾衰竭，也要防止补液过量而延长多尿期。

（吴升华　董　玲）

第二十二节 猩红热

猩红热(scarlet fever)是由A组β型溶血性链球菌所引起的急性出疹性呼吸道传染病。人群对该菌普遍易感,3～7岁儿童最易发病,通过飞沫、污染玩具和食物等传播,多在冬春季发病。部分患儿在病后2～3周因变态反应可出现风湿热或肾小球肾炎。A组链球菌有50多个血清型,只有产红疹毒素的菌株才能致猩红热,各型之间无交叉免疫,如患过本病后再感染另一菌型,则仍可再患猩红热。

【诊断标准】

1. 发热、头痛、咽痛和腭扁桃体肿大,次日出疹,皮肤潮红,其上密布充血性粟粒样红疹,退疹后片状脱皮,可有草莓舌或杨梅舌、口周苍白圈,皮肤皱褶处如肘部可见密集出血性皮疹形成明显的横纹线即帕氏线。重型患儿高热,皮疹呈红斑或出血性,全身中毒症状重。外科型猩红热者有化脓性皮肤病变,有皮疹,无咽炎及草莓舌。

2. 排除药物性、葡萄球菌感染所致猩红热样皮疹等。

3. 白细胞及中性粒细胞明显增多。

4. 咽拭子培养有A组β型溶血性链球菌生长,或免疫荧光查咽拭子涂片有A组β型溶血性链球菌,或咽拭子标本中A组β型溶血性链球菌糖类抗原阳性。

5. 抗链球菌溶血素O(ASO)测定,在发病后1～3周阳性,或抗链球菌脱氧核糖核酸酶、抗链球菌透明质酸酶或抗双磷酸吡啶核苷酸酶抗体测定阳性。

具备以上前3项可临床诊断本病,兼有第4～5项之一可做病原学确诊。

【治疗方案】

(一)一般治疗　卧床休息,给予易消化软食或半流质饮食,注意口腔卫生,入量不足或中毒症状重者给予静脉补液,发热者给予药物和物理降温。

(二)抗感染治疗　早期应用青霉素,每日10万U/kg,分2次肌内注射或静脉滴注,用7～10日。青霉素过敏者可用大环内酯类抗生素,如红霉素每日50 mg/kg,分2次静脉滴注,用7～10日。可用第一或二代头孢菌素。重型猩红热治疗加大抗生素剂量、延长疗程及采用静脉途径给药。可用阿奇霉素每日10 mg/kg,每日1次静脉滴注。并补充大剂量维生素C,酌情加用糖皮质激素,控制心力衰竭,积极抗休克。

(三)并发症治疗

1. 患儿可并发化脓性颈淋巴结炎、中耳炎、乳突炎、肺炎和脑膜炎等,如并发症在青霉素治疗之前出现,可加大青霉素剂量至每日10万～20万U/kg并适当延长治疗时间;如在青霉素治疗之后出现则应考虑耐药菌株感染或合并其他细菌感染,应改用克拉霉素、阿奇霉素或头孢菌素(如头孢拉定、头孢呋辛等),或根据病原学检测结果调整抗生素,必要时联合使用。对化脓病灶保守治疗效果不佳的

患儿，应行化脓病灶的切开引流和其他必要的手术治疗。

2. 变态反应性并发症主要为急性风湿热和肾小球肾炎，多在病后的 2～3 周出现。着重予以抗风湿及抗感染治疗，参见有关章节。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗后注意发热、皮疹、舌与咽部表现、全身中毒症状有无消退，注意升高的外周血白细胞及中性粒细胞有无恢复。注意咽部感染有无向周围侵袭，引起鼻窦炎、中耳炎、乳突炎、腭扁桃体周围脓肿、咽后壁脓肿、支气管炎、肺炎。注意有无并发症，如化脓性脑膜炎、败血症、骨髓炎、化脓性关节炎、心内膜炎、中毒性脑病、中毒性心肌炎、中毒性休克、中毒性肝炎。

2. 随访　在猩红热后 2～4 周，常规进行心电图、尿常规检查，注意有无风湿热、肾小球肾炎的表现。

【治疗经验与随访】

1. A 组 β 型溶血性链球菌对青霉素敏感，耐药率低（4%～5%），普通型患儿应用青霉素即可。重型患儿青霉素疗程 10～14 日，或用至热退后 3～5 日。对原有风湿病及肾炎的患儿，疗程可延长至热退后 7～10 日。

2. 大环内酯类抗生素主要用于对青霉素过敏患儿。红霉素用葡萄糖液溶解后浓度不宜超过 0.1%。红霉素在 pH<5 的溶媒中放置 1 小时效价显著降低，在 pH<4 中抗菌活性消失。葡萄糖溶液 pH 为 3.5～5.5，应用时须加入碳酸氢钠，100 ml 中加入 5%碳酸氢钠 1 ml。红霉素静滴第 1 瓶易发生不良反应，静滴速度应慢。近年来发现，我国部分地区 A 组 β 型溶血性链球菌对红霉素的耐药性为 43%，因此可用阿奇霉素、克拉霉素代之。溶血性链球菌对磺胺类药大多耐药，不宜使用。

3. 肾炎、风湿热的发生与否与猩红热病情轻重无关，无一定规律性，但仍须嘱咐家长在患儿患猩红热后 2～4 周来医院检查尿常规与心电图，并注意体温变化，以及时发现及诊治肾炎与风湿热。

第二十三节　百日咳

百日咳（pertussis）是由百日咳杆菌引起的急性呼吸道传染病。本病以 1～5 岁儿童多见，新生儿与婴儿也可发病。病程可长达 2～3 个月。本病无严格季节性，全年均可发病，但冬春季节较多。患者是主要传染源。

【诊断标准】

1. 阵发性痉挛性咳嗽，伴有吸气性鸡鸣样吼声，反复发作 2 周或以上。肺部无阳性体征。一般不发热。可见舌系带溃疡。新生儿和 2～3 个月小婴儿无典型痉挛性咳嗽，而表现为咳嗽数声后出现屏气、面色发绀、窒息或惊厥。

2. 外周血白细胞数明显增多，分类以淋巴细胞为主。

3. 排除其他可引起百日咳样痉挛性咳嗽的呼吸道疾病。

4. 病原学检查发现，① 咳碟法或鼻咽拭子培养出百日咳杆菌；② 鼻咽拭子涂片用荧光抗体检查有百日咳杆菌抗原；③ 应用 PCR 方法在鼻咽分泌物中可测出百日咳杆菌 DNA；④ 血清百日咳特异性 IgM 升高；⑤ 双份血清做凝集试验或补体结合试验，效价呈 4 倍升高。

具备上述第 1～3 项可临床诊断本病，如同时具有第 4 项中之一可做病原学确诊。

【治疗方案】

（一）一般治疗　呼吸道隔离至发病后 4 周。避免各种刺激因素，给予易消化、有营养食物，少食多餐。体弱小婴儿痉咳严重时，常伴发惊厥和窒息，应加强夜间护理。

（二）抗菌治疗　首选红霉素，每日 30～50 mg/kg，分次口服或静脉滴注，疗程 7～14 日。或用罗红霉素，胃肠道反应少，每日 5～10 mg/kg 口服，分 2 次口服，疗程 7～10 日；亦可选用阿奇霉素，每日 10 mg/kg，每日 1 次口服或静脉滴注，用 3～5 日为 1 个疗程。也可用第一、二代头孢菌素、利福平。

（三）对症治疗　雾化吸入 α 糜蛋白酶 5 mg（1 mg＝1 000 U）可分解黏稠痰液。维生素 K_1 肌内注射可减轻痉咳，1 岁以内 20 mg，1～2 岁 30 mg，2～5 岁 40 mg，5 岁以上 50 mg，肌内注射，每日 1 次，疗程 5～7 日。β 受体激动剂沙丁胺醇（舒喘灵）每日 0.3～0.5 mg/kg，分 3 次口服；或用特布他林（博利康尼）每日 0.15 mg/kg，分 3 次口服，或用特布他林雾化吸入，可减轻痉咳。痉咳影响睡眠可选择镇静药，如水合氯醛灌肠。发生惊厥可用苯巴比妥止惊。病情严重的小婴儿可使用糖皮质激素。对于新生儿、小婴儿及重症百日咳患儿，可静脉给予免疫球蛋白，每日 200～400 mg/kg，疗程 3～5 日。

（四）并发症治疗

1. 肺炎　如病程中有持续发热、气促、两肺听诊有湿性啰音，胸片有炎症改变，则患儿并发肺炎。参见本书“肺炎”一节，可根据痰液培养及药敏试验选择抗生素。痰栓堵塞造成肺不张，可采取体位引流、吸痰、肺部理疗等，必要时应用纤维支气管镜下灌洗治疗以清除痰栓。剧烈咳嗽可造成气胸，如气胸量较大、有呼吸困难者须进行排气治疗。

2. 百日咳脑病　多在痉咳期出现，表现有高热、惊厥、抽搐或昏迷。治疗包括：① 镇静止惊，应用地西泮（安定）每次 0.25～0.5 mg/kg 缓慢静脉注射；或用苯巴比妥，每次 5 mg/kg 肌内注射，或 10% 水合氯醛每次 0.3～0.5 ml/kg 灌肠。② 退热，采用物理和药物降温。可用头部冰枕、冰帽、冷水浴，可给予退热栓塞肛。③ 脱水降颅压，20% 甘露醇每次 1 g/kg，30 分钟内快速静脉滴注或静脉推注，每日 2～4 次，呋塞米（速尿）每次 1 mg/kg，肌内或静脉注射。上两药可交替使用，至颅高压症状缓解。④ 糖皮质激素，应用地塞米松每次 1～2.5 mg，静脉注射，每隔 4～6 小时重复 1 次，至病情好转。⑤ 百日咳免疫球蛋白，15 ml/kg 静脉注射，72 小时内见效。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容 治疗后注意痉挛性咳嗽有无减轻，在吸入烟尘、哭闹、奔跑、受冷空气、强迫进食后是否仍诱发咳嗽。注意新生儿与小婴儿的夜间发作有无减少，睡眠好转。检测外周血白细胞与淋巴细胞，有无下降趋势。

2. 预后 与患儿年龄、一般健康状况、有无并发症有关。年长儿经治疗后预后好。新生儿及婴幼儿易并发肺炎及脑病，预后差；佝偻病或营养不良患儿发生百日咳后病情重，预后差。

【治疗经验与解析】

1. 早期应用抗生素疗效好，在痉咳期应用疗效欠佳。痉咳期应用抗生素已不能缩短病程，但可缩短排菌期与预防继发感染。

2. 对于新生儿、小婴儿及重症百日咳患儿，可应用普鲁卡因静脉封闭疗法，普鲁卡因每次 5 mg/kg 静脉滴注，持续 8～12 小时，每日 2 次，用 5～7 日。疗效显著，用前做普鲁卡因皮试，阴性者方可应用。

3. 新生儿、弱小婴儿常在咳嗽数声后屏气，发绀，常伴发惊厥和窒息，严重者心跳停止，应有专人护理，备有氧气、气管插管及急救药品。婴儿用药以注射为宜，口服灌药时易呛咳、窒息。

4. 百日咳免疫球蛋白静脉滴注或肌内注射疗效好，有条件时可应用。

5. 百日咳可使原有的肺结核恶化，甚至引起粟粒性结核或结核性脑膜炎。因此，对有结核病史、结核接触史、未接种卡介苗者或曾有低热、长期咳嗽、消瘦等其他可疑表现者，应注意进行胸片、结核菌素试验等检查，及时进行抗结核治疗。

6. 患儿在吸入烟尘、哭闹、激动、奔跑、受冷空气、强迫进食后易诱发咳嗽，在恢复期如有上呼吸道感染及上述诱因时也可再次痉挛性咳嗽，应嘱家长注意避免诱发因素，如被动吸烟、受凉、情绪激动、强迫进食等。

第二十四节 中毒型细菌性痢疾

中毒型细菌性痢疾(bacillary dysentery，toxic type)是由志贺菌属引起的危重型急性细菌性痢疾。细菌性痢疾的病原体为志贺菌属，简称痢疾杆菌。我国以福氏志贺菌多见。本病传播途径为粪—口感染，多发于夏秋季节，任何年龄段均有发病。中毒型细菌性痢疾主要发生在幼儿及学龄前儿童，本病病死率高，必须积极抢救。本病按临床表现可分为休克型、脑型、肺型(呼吸窘迫综合征)、混合型。

【诊断标准】

1. 多为 2～7 岁小儿，夏秋季节突起高热，有休克、反复惊厥、昏迷和(或)呼吸衰竭表现。

2. 有或无脓血便。无脓血便者可用冷盐水灌肠或肛门指检，取粪便镜检有大量脓细胞、红细胞和吞噬细胞。

3. 血白细胞及中性粒细胞计数升高。

4. 排除流行性乙型脑炎、高热惊厥和其他可引起感染性休克的疾病。

5. 粪便细菌培养或肛拭子培养见有痢疾杆菌。

具备上述第1～4项可临床诊断本病，如同时具有第5项可做病原学确诊。

【治疗方案】

（一）防治循环衰竭　快速扩容是抢救休克型中毒型痢疾的关键。用生理盐水20 ml/kg在10～20分钟内快速静脉推注。然后评估循环与组织灌注情况，包括心率、血压、脉搏、毛细血管再充盈时间，具体参见“感染性休克”一节。在充分扩容的基础上应用血管活性药物以改善微循环，常用药有山莨菪碱(654－2)、多巴胺、多巴酚丁胺、酚妥拉明等。轻症患者用山莨菪碱每次0.5～1 mg/kg，重症患者每次1～2 mg/kg，每10～15分钟静脉推注1次，直至面色红润，呼吸、循环好转，然后延长到每0.5～1小时静脉推注1次，如病情稳定可停药。多巴胺静脉滴注，速度为每分钟5～10 μg/kg，可与间羟胺（阿拉明）同时静脉滴注，间羟胺5～10 mg加入100 ml溶液中静脉滴注，根据血压调整滴速，每分钟5～15 μg/kg。应早期用地塞米松0.5 mg/kg，15分钟内静脉推注。纳洛酮每次0.1 mg/kg，肌内注射或静脉推注，必要时可重复使用。参见“感染性休克”一节。有DIC者按DIC处理，参见“弥散性血管内凝血”一节。有酸中毒时应用碳酸氢钠。

（二）降温止惊　使用物理降温，如用冷盐水灌肠，既可降温，又能获取大便送检，或用冰袋降温。应用药物降温或亚冬眠疗法，氯丙嗪、异丙嗪各1 mg/kg静脉推注或肌内注射，4～6小时重复1次。尽快使体温降至36～37℃。惊厥不止者，可静脉推注地西泮（安定），每次0.2～0.3 mg/kg，或用水合氯醛溶液灌肠，或肌内注射苯巴比妥钠。

（三）防治脑水肿和呼吸衰竭　保持呼吸道通畅，吸氧。如呼吸节律不齐、深浅不匀等早期呼吸衰竭表现应及早使用呼吸机。使用脱水药物降低颅内压，首选20%甘露醇，每次0.5～1 g/kg，静脉推注，3～6小时重复1次，或与呋塞米交替使用，呋塞米每次1 mg/kg，静脉推注。严重病例可短期加用地塞米松每次0.5 mg/kg静脉推注。

（四）抗菌治疗　可选用头孢噻肟、头孢曲松（头孢曲松）、头孢唑肟、头孢吡肟、头孢哌酮、氨曲南等药物。头孢曲松每日100 mg/kg，每日1次静脉滴注，用7～10日；或用头孢噻肟每日100 mg/kg，分2～3次静脉滴注，用7～10日。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　在快速扩容同时监测血压、心率、呼吸、体温、瞳孔变化，观察面色是否转红，神志是否好转，四肢是否转暖，血压是否回升，抽搐是否停止。注意有无脑水肿、DIC、呼吸衰竭、肾衰竭的表现。经快速扩容后患儿多会血压回升、面色转红、神志好转，如血压仍不稳定应加用山莨菪碱，或多巴胺加间羟胺。治疗中心率显著增快时应注意心力衰竭的可能，可由于中毒性心肌炎及输液过快过多引起。

2. 预后与随访　预后与就诊早晚、治疗是否及时正确有关。经过积极治疗，病死率已降至1%以下。对于脑型的患者，出院后需进行随访，必要时进行中枢神经系统有关检查。

【治疗经验与解析】

1. 对脓血便严重、高热患儿应用山莨菪碱、阿托品、洛哌丁胺（易蒙停）等，有抑制肠蠕动、促进毒素吸收的可能，应慎用。静注地西泮止惊时应注意其呼吸抑制作用。根据国外研究，快速扩容应用生理盐水与应用2∶1等张含钠液的效果无区别，用生理盐水不需配制，可快速应用，因此不再用2∶1等张含钠液。

2. 如有早期呼吸衰竭表现如呼吸减慢、节律不整或呼吸暂停，可先应用山梗菜碱（洛贝林），每次1.5 mg静脉推注，如无效可加大剂量至3 mg静脉推注，如有效则表现为憋一下气，咳嗽一声随即呼吸加深加快。如仍然无效则应及早使用呼吸机。

3. 痢疾杆菌对氨苄西林、氯霉素、磺胺类药物、喹诺酮类药物耐药菌株已超过50%。第一、二代头孢菌素治疗菌痢效果也欠佳，目前常用第三代头孢菌素。对产生超广谱β-内酰胺酶（ESBLs）的痢疾杆菌可应用含有β-内酰胺酶抑制剂的第三代头孢菌素制剂。在应用抗生素后肠道症状无好转时，应考虑是耐药菌株，可根据药敏试验结果选择有效抗生素。

第二十五节　伤　寒

伤寒（typhoid fever）是由伤寒杆菌引起的急性肠道传染病。本病以学龄前儿童及学龄儿童多见，患者与带菌者为传染源，经粪—口途径传播。本病全年均可发病，以夏秋季为多。近20年来伤寒发病率逐渐减少，趋向于非典型化，但耐药菌株所致者增多，仍须引起注意。

【诊断标准】

1. 持续发热5日以上，可有表情淡漠、畏寒、乏力、食欲不振、咽痛、咳嗽、呕吐、腹泻、便秘、腹胀、腹痛、肝脾大。外周血嗜酸性粒细胞$<2\%$或绝对计数$<0.04\times10^9/L$。

2. 排除非伤寒沙门菌感染、败血症、风湿热、结核病、斑疹伤寒、疟疾等持续发热的疾病。

3. 未免疫接种者肥达反应的“O”凝集效价≥1∶80，“H”凝集效价≥1∶160；或恢复期肥达反应的凝集效价比急性期上升4倍以上。

4. 病原学检查可见，① 血培养、骨髓培养、十二指肠液培养、粪便或尿培养检出伤寒杆菌；② 血液中检出伤寒杆菌IgM抗体或特异性“O”抗体；③ 血液或尿液检出伤寒杆菌鞭毛抗原、伤寒杆菌细胞膜蛋白等抗原；④ 分子生物学方法检出伤寒杆菌DNA。

具有上述第1～3项可临床诊断为伤寒，如同时具有第4项中之一项可做病原

学确诊。

【治疗方案】

（一）一般治疗　患者应卧床休息，注意消化道隔离。急性期患者饮食为易消化或流质、无渣半流质饮食，至恢复期可逐步改为软食和普食，并增加热卡及营养物质，注意避免摄食生硬食物，以免诱发肠出血和肠穿孔。病重不能进食者应补液并注意水、电解质平衡等。

（二）对症治疗　高热时可物理降温，不宜使用大量退热剂以免发生虚脱。便秘者可用开塞露塞肛或生理盐水低压灌肠，忌用泻剂及高位灌肠。腹胀时可用松节油腹部热敷或肛管排气，饮食中少进牛奶及糖类，禁用新斯的明类药物。腹泻时应注意调整饮食给予低糖低脂饮食，可酌用十六角蒙脱石、碱式碳酸铋等收敛药，不宜用止泻剂，以免引起肠胀气。兴奋狂躁者可适当应用地西泮（安定）、水合氯醛或苯巴比妥等镇静剂。中毒症状严重者，可在足量抗生素治疗配合下小剂量使用肾上腺皮质激素，常用氢化可的松 1.25～2.5 mg/kg 加入葡萄糖液中静脉滴注，每日 1 次，一般不超过 3 日。

（三）病原治疗　应用第三代头孢菌素中的头孢曲松、头孢噻肟、头孢哌酮、头孢他啶等，抗菌活性强，组织与体液及胆汁中浓度高，不良反应少，临床疗效高，可作为儿童耐药菌株尤其是多重耐药菌株感染的首选药物。应用头孢哌酮＋舒巴坦、阿莫西林＋克拉维酸治疗的效果好。也可选用头孢地嗪、头孢唑肟、头孢吡肟、氨曲南。对于非耐药菌株引起者，可选用阿莫西林、复方磺胺甲噁唑（SMZco）。抗生素疗程为 2～3 周。并发骨髓炎者疗程 4～6 周，并发脑膜炎者 4 周。大剂量阿莫西林可用于慢性带菌者的治疗。

（四）支持疗法　对重症者可适当使用血液制品、氨基酸等，提高机体的免疫功能。

（五）并发症治疗

1. 支气管炎与支气管肺炎　积极应用敏感抗生素进行治疗。可给予雾化吸入药物，如庆大霉素、糜蛋白酶等。对症治疗如应用止咳化痰药物、退热药等。参见“肺炎”一节。

2. 肠出血　须绝对卧床休息、禁食，严密观察血压、脉搏、意识变化与便血等。适当补液，患者烦躁不安时，可适当使用镇静剂。视出血量的情况使用止血药物，如巴曲酶、卡巴克络或口服云南白药。若大出血可输血，经积极处理无效者，可考虑外科手术治疗。

3. 肠穿孔　应及早诊断，应予以禁食、胃肠减压，加强全身支持治疗，注意抗休克。加强抗菌治疗以控制原发病及腹膜炎。静脉补充液体维持水、电解质平衡，及时进行手术治疗。

4. 中毒性心肌炎　应卧床休息，保持安静减轻心脏负担，减少氧耗。应用改善心肌营养药物如磷酸肌酸钠、辅酶 Q10 等，在有效抗菌药物治疗的同时可应用

肾上腺皮质激素。如出现心功能不全，在严密观察下，应用小剂量洋地黄制剂。参见“病毒性心肌炎”一节。

5. 溶血尿毒综合征 积极控制伤寒杆菌感染，予以输液、输红细胞悬液，可应用糖皮质激素。停用肾脏损害药物，也有人主张使用小剂量肝素治疗。出现肾衰时应做血液透析。参见“溶血尿毒综合征”一节。

6. 中毒性肝炎 应用保肝降酶药物，参见“甲型病毒性肝炎”一节。重症者可应用糖皮质激素。

7. 其他并发症 对并发伤寒肾损害、胆囊炎、DIC 等应按相应疾病的治疗原则处理。

【疗效观察与随访】

（一）观察内容

1. 病程中应注意观察体温、脉搏、血压、面色、腹部及粪便情况。分析化验检查结果，注意有无水、电解质与酸碱平衡失调。

2. 注意有无并发症表现。如反复咳嗽，提示支气管肺炎可能；有面色苍白、心悸，提示中毒性心肌炎可能，注意心脏听诊与心电图检查；出现肝大、肝区疼痛、黄疸，提示中毒性肝炎可能。如有便血，注意肠出血。

（二）随访观察

1. 治愈标准 治疗后体温逐渐正常，消化道或呼吸道等症状消失，血培养阴性，停药 1 周后大便培养至少 2 次阴性，恢复期无再燃与复发，无并发症者为治愈。

2. 再燃与复发 部分患者进入恢复期前（在病程 2～3 周），体温尚未降至正常又重再升高，症状又再明显，血培养又出现阳性，称之“再燃”。可能与菌血症尚未控制有关。复发是指患者在热退后 2 周左右临床症状再次出现，血培养又出现阳性。复发症状常较轻（偶有重症者），病程 1～3 周。复发多为 1 次，偶见有多次者。其原因是病灶内的细菌未被完全消灭，当身体免疫功能降低时，伤寒杆菌再度繁殖，并再度进入血流引起菌血症所致。多见于抗菌治疗不充分，疗程过短者。再燃与复发者须根据药敏试验结果选用敏感抗生素进行治疗，疗程 2～3 周。

3. 慢性带菌者 小儿少见，治疗常较困难，因这类患者多合并有胆囊疾患，因此应同时行胆囊切除术才能获较好的治疗效果。对耐药菌株可应用大剂量阿莫西林、第三代口服头孢菌素、环丙沙星。对非耐药菌株，氨苄西林与丙磺舒联合应用常可获得较好的疗效。复方磺胺甲噁唑也有一定效果。

【治疗经验与解析】

1. 对多重耐药伤寒菌株引起者，目前以应用第三代头孢菌素治疗为主，头孢哌酮在胆汁中浓度高，疗效最好。《中国药典》2000 年第二版中规定，喹诺酮类药物应避免用于 18 岁以下儿童。如小儿感染由多重耐药菌引起，细菌仅对喹诺酮类药物敏感，对 10 岁以上的儿童可口服此类药物，不宜静脉应用。多重耐药伤寒杆菌对阿莫西林等青霉素类也耐药。新近有人提出对各种抗生素治疗不愈的伤

寒使用美西林、匹美西林取得了满意效果，有报告与诺氟沙星联合应用则效果更佳，无一例复发。其他如磷霉素、利福平等均有治疗耐药菌株成功的报告。这些治疗可试用于儿童。

2. 对耐药伤寒采用联合用药有时可取得较好的疗效，一般认为不宜超过两种，切忌多种类抗生素联合应用。

3. 在伤寒的退热治疗中，应用阿司匹林等水杨酸类退热药应注意有诱发肠出血的可能。

第二十六节 非伤寒沙门菌感染

非伤寒沙门菌感染(nontyphoidal salmonellosis)是指伤寒、副伤寒以外的沙门菌引起的急性感染性疾病。常见细菌有鼠伤寒沙门菌、肠炎沙门菌、猪霍乱沙门菌等。本病任何年龄均可患病，但多见于婴幼儿与患严重慢性病的患者，主要通过粪—口途径传播。根据临床表现，主要分为胃肠炎型、败血症型、伤寒型与局部化脓感染型。

【诊断标准】

1. 临床表现 ① 胃肠炎型有发热、呕吐、腹痛、腹泻，解黏液稀便或脓血便，有腥臭味；② 败血症型有持续 1～3 周的发热，可有肝脾大、皮肤出血点，可合并休克、DIC；③ 伤寒型有长期发热、肝脾大、腹泻；④ 局部化脓感染型引起多处化脓病灶，如心包炎、胸膜炎、肺脓肿、关节炎、脑膜炎、骨髓炎、软组织脓肿等。

2. 病原学检查 ① 粪便、血、脑脊液、骨髓或脓液的沙门菌培养阳性；② 上述标本中酶联免疫检查沙门菌抗原阳性或 IgM 阳性；③ 血清沙门菌菌体免疫膨胀试验阳性；④ 分子生物学检查沙门菌 DNA 阳性；⑤ 恢复期血清沙门菌抗体比急性期升高 4 倍以上或单份血清沙门菌抗体≥1∶80；⑥ 分子生物学检查沙门菌 DNA 阳性。

具备上述第 1 项中之一与第 2 项中之一，可做病原学确诊。

【治疗方案】

（一）一般治疗 给予易消化、富营养的流质或半流质饮食。注意饮食卫生，防止医院内交叉感染。

（二）对症治疗 对伴有高热、惊厥、腹痛、呕吐的患者给予对症处理。有脱水时应及时补液，纠正电解质紊乱。高热时应用物理降温与退热药。惊厥时应用镇静剂。对轻型胃肠炎型患儿一般可不用抗生素，以防其抑制肠道正常菌群，促使沙门菌生长、延长恢复期并导致耐药菌的产生；可适当使用微生态疗法，或肠道黏膜保护剂口服，如蒙脱石散(思密达)、米雅 A、整肠生、双歧三联活菌(培菲康)等。对腹胀者给予胃肠减压、肛管排气，可应用酚妥拉明，每次 0.5 mg/kg，每 2～4 小时静脉滴注。对合并感染性休克者在补充血容量的基础上应用血管活性药物

如多巴胺;纠正酸中毒,应用肾上腺糖皮质激素。对合并 DIC 者可应用低分子右旋糖酐,每次10 ml/kg,肝素 1 mg/kg,每 4～8 小时静脉滴注。发生纤溶亢进时可加用 6-氨基己酸或对羧基苄胺。参见“感染性休克”和“弥散性血管内凝血”两节。对于小婴儿应加强支持疗法,包括给予多种维生素、免疫球蛋白、白蛋白或复方氨基酸等。

(三)病原治疗 对重型、<3 个月婴儿或有免疫缺陷者,应给予高效、敏感抗菌药物。在未获得细菌药物敏感试验结果前,可选用头孢噻肟,每日 50～100 mg/kg,分 2～3 次静脉滴注;或头孢哌酮,每日 50～150 mg/kg,分 2～4 次静脉滴注;或头孢曲松,每日 50～100 mg/kg,分 2 次静脉滴注。也可选用头孢地嗪、头孢唑肟、头孢吡肟、氨曲南。在获得细菌药物敏感试验结果后应根据药敏选药。胃肠炎型疗程 10～14 日;伤寒型、败血症型疗程 2 周;局部化脓感染型疗程根据病灶而定,脑膜炎 4 周,骨髓炎 4～6 周。

(四)外科引流治疗 对骨髓炎、脓胸、关节炎、局部化脓病灶,可进行外科引流治疗。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容 治疗中观察体温变化、中毒症状、腹泻情况与大便性状,有无水、电解质与酸碱平衡紊乱,局部化脓病灶有无缩小,疼痛有无减轻等。对败血症型患者应注意有无感染性休克、DIC、肾衰竭、多脏器功能衰竭的临床表现与实验室检查异常。

2. 随访 随访检测大便培养。本病带菌者分为病后带菌者与无症状带菌者,前者在病后 1 年大便培养仍阳性,后者无症状,仅在流行病学调查中发现大便培养阳性。对病后带菌者必要时可重复 1 个疗程的抗生素治疗。本病治愈标准为体温正常,呕吐、腹泻停止,粪便常规检查正常,血培养阴性,粪便培养 2 次阴性。

【治疗经验与解析】

1. 本病病原菌耐药现象严重,鼠伤寒沙门菌比其他沙门菌耐药更严重。据报告,鼠伤寒沙门菌对氨苄西林、氯霉素、庆大霉素、卡那霉素、磺胺类药的敏感率仅 6.7%～15%。目前该菌对氟喹诺酮类及第二、三代头孢菌素仍较敏感,其中,以第三代头孢菌素加 β-内酰胺酶抑制剂的复合药物疗效最好,在临床可选用此类药物。

2. 本病患者在有效的抗生素治疗后仍可有粪便排菌,年龄越小排菌时间越长,个别人可排菌数月至 1 年。因此应向家长交代此种情况,进行门诊随访与复查大便培养,取得家长理解与合作。

第二十七节 败血症

败血症(septicemia)是指病原菌侵入血流,在血液中繁殖并产生毒素所致的一

种严重的全身性感染性疾病。某些革兰阳性球菌感染发生败血症时，体内出现迁徙性化脓病灶则称为脓毒败血症(septicopyemia)。凡具有致病性的细菌均可引起败血症，既往以金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌、肺炎链球菌、大肠埃希菌、脑膜炎球菌、沙门菌等多见。近年来，由于抗生素的广泛使用，抗代谢药和免疫抑制剂应用的增多，以及新的诊疗技术的开展等，致使机会感染增多，使原来不致病和致病力低的细菌如表皮葡萄球菌、铜绿假单胞菌、卡他莫拉菌、胎儿弯曲菌、不动杆菌、C族链球菌、沙雷菌、厌氧菌以及L型细菌等引起的败血症日趋增多。广义的败血症包括真菌性败血症，在真菌感染的有关章节中讨论。

【诊断标准】

1. 临床表现　① 突起高热伴畏寒，热型不规则或弛张热、稽留热，面色苍白或青灰，意识改变。② 腹胀、呕吐、腹泻，肝脾大、黄疸，皮肤出血点，紫癜及各种皮疹等。③ 不明原因的休克或伴有DIC表现。④ 皮肤、中耳或内脏多处化脓病灶，伴明显全身中毒症状。⑤ 新生儿出现拒奶、嗜睡、反应低下、体温不升、面色青灰、进行性黄疸、肝脾大、腹胀及皮肤出血点。

2. 病原学检查　① 感染病灶脓液、分泌物、脓肿穿刺液、脑脊液、胸水或腹水等涂片与革兰染色可见细菌，或细菌培养阳性。② 血液普通培养、厌氧菌培养和L型细菌培养中至少有一项阳性。

具有上述临床表现中之一项者，高度怀疑败血症，同时有病原学检查之一项者可确诊为败血症。

【治疗方案】

（一）一般治疗　供给患儿足够的营养和热量，体弱者可输白蛋白，同时补充多种维生素，保持水电解质平衡。

（二）对症治疗　高热者可采用物理和药物降温；烦躁不安者予以吸氧和适当给予镇静剂如地西泮(安定)等；有休克的患儿，在强有力的抗生素前提下积极治疗休克，根据休克的不同阶段处理微循环缺血与瘀血，应用莨菪碱类药物如阿托品和血管活性药如多巴胺、间羟胺、酚妥拉明等。参见“感染性休克”一节。皮肤化脓病灶可切开引流，浆膜腔积液、积脓者，行穿刺引流和腔内注药。

（三）抗菌治疗　应遵循早期、敏感、有效、安全和彻底的原则。对可疑和已证实为败血症患儿应及早使用，用药时根据细菌培养和药敏试验选用一种广谱敏感药物，病情严重者可联用两种敏感药物。未获培养结果时根据感染来源估计可能的病原菌，选用相应药物进行经验性治疗，可用一种广谱抗生素，严重者可联用两种分别对革兰阳性、阴性菌有效的药物。用药时注意药物对新生儿、婴幼儿的不良反应以及有合并症时的用药安全。有条件的地方应尽可能开展血药浓度监测，指导临床用药。轻症者抗生素疗程一般为2周，重症者为3～4周；或待体温正常、症状消失后再用7～10日；或血培养阴性后1～2周方可停药。

1. 青霉素类　青霉素对溶血性链球菌、肺炎链球菌、不产生青霉素酶的金黄

色葡萄球菌仍属首选，剂量每日 20 万 U/kg，分 2 次静脉滴注，疗程 10～14 日；在合并有颅内感染的患儿，剂量可增加到每日 40 万 U/kg，疗程 3 周。氨苄西林对溶血性链球菌、肠球菌、李斯特菌、奇异变形杆菌、大肠埃希菌等均较敏感，剂量为每日 100～200 mg/kg，分 2～3 次静脉给药，疗程 14～21 日。苯唑西林主要用于耐青霉素的葡萄球菌感染，剂量每日50～100 mg/kg，分 2～3 次静脉给药，疗程 14～21 日。羧苄西林主要用于铜绿假单胞菌败血症，剂量每日 100～200 mg/kg，分 2～3 次静脉给药，疗程不短于 3 周。阿莫西林对肠球菌、沙门菌的作用较氨苄西林强 2 倍，剂量每日 100 mg/kg，分 2～3 次静脉给药，疗程 2～3 周。

2. 头孢菌素类 第三代头孢菌素易进入脑脊液并对革兰阴性菌抗菌谱增宽，活性增强，但对革兰阳性菌作用有所减弱，所有头孢菌素对李斯特菌、肠球菌无效。头孢唑林可用于耐药金黄色葡萄球菌，剂量每日50～100 mg/ kg，分 2～3 次静脉给药，疗程 10～14 日。头孢呋辛为第二代头孢菌类首选药，对革兰阴性菌作用优于第一代，对葡萄球菌作用优于第三代。剂量每日 50～100 mg/kg，分 2～3 次静脉给药，疗程 10～14 日。头孢噻肟为第三代头孢菌素，对 β-内酰胺酶稳定，对耐药大肠埃希菌、克雷白菌等有效，对溶血性链球菌、肺炎链球菌敏感，剂量每日 100 mg/kg，分 2～3 次静脉给药，疗程 10～14 日。头孢曲松为第三代头孢菌素，对革兰阳性球菌中度敏感，对流感杆菌、淋球菌、脑膜炎球菌作用较强，对多数肠杆菌属细菌高度敏感，对铜绿假单胞菌作用较羧苄西林强 8 倍。剂量每日 50～100 mg/kg，每日静脉或肌内注射给药 1 次即可，疗程 10～14 日。头孢噻甲羧肟对革兰阴性菌作用突出，对铜绿假单胞菌作用超过其他 β-内酰胺类和氨基糖苷类抗生素。剂量每日 50～100 mg/kg，分 2～3 次肌内注射或静脉给药，疗程 10～14 日。头孢哌酮抗菌性能与头孢噻肟相似，对铜绿假单胞菌作用较强。剂量每日 50～200 mg/kg，分 2～3 次静脉给药，疗程 10～14 日。

3. 大环内酯类抗生素 可用于耐青霉素的葡萄球菌以及肺炎链球菌所致的败血症，如红霉素每日 30～50 mg/kg，分 2 次静脉滴注，疗程 10～14 日。阿奇霉素每日 10 mg/kg，每日 1 次静脉滴注，疗程 5～7 日。

4. 碳青霉烯类 包括亚胺培南、美罗培南、帕尼培南、比阿培南、厄他培南等，对多种耐药细菌、厌氧菌、多种菌混合感染效果好，多用于其他抗生素治疗无效的严重感染。根据病情与年龄，每日 30～100 mg/kg，分 3～4 次静脉滴注。

5. 其他药物 万古霉素、去甲万古霉素可用于耐甲氧西林葡萄球菌、耐氨苄西林肠球菌感染，剂量均为每日 15～30 mg/kg，分 2 次静脉滴注，疗程 10～14 日。替考拉宁的适应证与万古霉素相同，初始剂量为每日 20 mg/kg，分 2 次静脉滴注，3 次后改为每日 6～10 mg/kg，每日 1 次静脉滴注。氨曲南可用于革兰阴性菌败血症，对青霉素、头孢菌素过敏者也可应用，100 mg/kg，分 3 次静脉给药。夫西地酸对耐药的葡萄球菌等革兰阳性菌有强大的抗菌作用，每日 20 mg/kg，分 3 次静脉滴注。利奈唑胺可用于耐甲氧西林葡萄球菌、多重耐药的肺炎链球菌、耐万古霉素肠球菌等感染，每日 30 mg/kg，分 3 次静脉滴注。甲硝唑为厌氧菌感染的首

选药，剂量每日 20～25 mg/kg，分 2～3 次静脉滴注，疗程不少于 2 周。

（四）支持治疗　静脉用免疫球蛋白剂量为每日 400 mg/kg，1 次静脉滴注，疗程一般为 5 日。对重症婴幼儿可输白蛋白、粒细胞集落刺激因子（G-CSF）等。

（五）糖皮质激素　一般不常规使用，但如果患儿中毒症状较重，感染菌明确，并且所用抗生素敏感有效的前提下，可考虑短期使用，如地塞米松静脉滴注，疗程 3～5 日。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　① 注意观察体温变化、中毒症状、呕吐、腹泻，肝脾大、黄疸、关节痛、皮肤出血点、紫癜及各种皮疹等变化，有无水、电解质与酸碱平衡紊乱。② 对重症患者应注意有无感染性休克、DIC、肾衰竭、多脏器功能衰竭的临床表现与实验室检查异常。感染性休克、DIC、肾衰竭、多脏器功能衰竭的治疗参见本书有关章节。

2. 治愈标准　患儿经过 2～3 周治疗后，全身症状改善，停药后血培养两次均为阴性为治愈。

【治疗经验与解析】

1. 由于血培养需要 1 周时间才出结果，在此之前，应根据已有的临床资料大致区分革兰阳性菌败血症与革兰阴性菌败血症，以早期用药。例如，革兰阳性菌败血症原发病灶多为皮肤感染、呼吸道感染、骨髓炎、中耳炎；寒战少见；面色潮红，四肢温暖；皮疹多见；中毒性心肌炎与转移性脓肿多见；外周血白细胞升高，CRP 升高显著。而革兰阴性菌败血症原发病灶多为尿路感染、肠道感染、胆道感染；寒战多见，四肢厥冷、发绀；皮疹少见；感染性休克发生早，持续时间长；中毒性心肌炎与转移性脓肿少见；外周血白细胞可正常、降低或升高，CRP 升高不如革兰阳性菌败血症显著。

2. 医院内感染败血症近年来发病率逐年增高，可继发于气管切开、导尿、静脉输液、透析疗法、介入治疗、各种手术等。静脉输液后败血症是医院内感染败血症中常见的一种，由于液体污染、操作不当及留置导管污染所致。与留置导管相关的感染有导管插入处蜂窝织炎、感染性血栓性静脉炎、无症状的导管内细菌寄生，3 种情况均可引起败血症。呼吸机相关性肺炎也可引起败血症。因此，对于进行以上操作后发生医院内感染败血症，并且抗生素治疗效果不佳时，应寻找原因，去除诱因如污染的留置导管、气管插管等。由于医院内感染的致病菌多为耐药菌株，如产超广谱 β-内酰胺酶（ESBL）的细菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）、耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌（MRCNS）等，故应根据培养与药敏试验结果，选用碳青霉烯类、万古霉素、去甲万古霉素、替考拉宁、夫西地酸、利奈唑胺、利奈唑烷等。对于耐万古霉素金黄色葡萄球菌（VRSA）、耐万古霉素肠球菌（VRE）可选用利奈唑胺、利奈唑烷、共杀素（奎奴普丁/达福普汀）、达托霉素、泰利霉素。

第二十八节 感染性休克

感染性休克(septic shock)又称脓毒性休克，是指脓毒症(sepsis)出现的循环功能障碍。脓毒症是指感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS)。在感染性休克发生过程中，可有低血容量性休克、心源性休克、DIC、SIRS、多器官功能障碍综合征(MODS)等参与。根据感染性休克的血流动力学，可分为高动力循环型(高排低阻型，暖休克)与低动力循环型(低排高阻型，冷休克)。

【诊断标准】 引自2006年中华医学会儿科学分会急救学组《儿科感染性休克诊疗推荐方案》。

(一) 感染性休克诊断标准

为脓毒症出现的心血管功能障碍，即在1小时内静脉输入等张液体≥40 ml/kg仍具有以下第1或第2项，同时具有第3项，可诊断为感染性休克。

1. 血压下降且<该年龄组第5百分位，或收缩压<该年龄组正常值2个标准差以下。

2. 需用血管活性药物才能维持血压在正常范围(每分钟多巴胺>5 μg/kg，或任何剂量的多巴酚丁胺、肾上腺素、去甲肾上腺素)。

3. 具备下列五条中的两条：① 不可解释的代谢性酸中毒，碱缺失>5 mmol/L；② 动脉血乳酸升高为正常上限2倍以上；③ 无尿，每小时尿量<0.5 ml/kg；④ 毛细血管再充盈时间延长>5秒；⑤ 中心和周围温差>3℃。

(二) 脓毒症诊断标准

1. 全身炎症反应综合征(SIRS) 至少出现下列四项标准的两项，其中一项为体温或白细胞计数异常(表5-2)：

(1) 中心温度(口腔、直肠)>38.5℃或<36.0℃。

(2) 心动过速，平均心率>同年龄组正常值2个标准差以上(无外部刺激、慢性药物或疼痛刺激)，或不可解释的持续性增快超过0.5~4小时；或<1岁出现心动过缓，平均心率<同年龄组值第10百分位以下(无外部迷走神经刺激及先天性心脏病，亦未使用β受体阻滞剂)，或不可解释的持续性减慢超过0.5小时。

(3) 平均呼吸频率>同年龄组正常值2个标准差以上，或因急性病程需机械通气(无神经肌肉疾病，也与全身麻醉无关)。

(4) 白细胞计数升高或下降(非继发于化疗的白细胞减少症)，或未成熟中性粒细胞>10%。

2. 感染 存在任何病原体引起的可疑或已证实(阳性培养、组织染色或PCR)的感染或与感染高度相关的临床综合征；感染的证据包括临床体检、X线摄片或实验室的阳性结果(如正常无菌液体出现白细胞、内脏穿孔、胸片示持续性肺炎、瘀斑或紫癜样皮疹、暴发性紫癜)。

3. 脓毒症　SIRS出现在可以或已证实的感染中或为感染的结果。

4. 严重脓毒症　脓毒症＋下列之一：① 心血管功能障碍；② 急性呼吸窘迫综合征；③ 2个或更多其他器官功能障碍。

5. 脓毒性休克　脓毒症并心血管功能障碍。

表5-2　各年龄组心率、呼吸和白细胞计数异常的上下限量

年龄组	心率(次/分)		呼吸频率(次/分)	白细胞计数($\times10^9$/L)	收缩压(mmHg)
	心动过速	心动过缓			
≤1周	>180	<100	>50	>34	<65
~1个月	>180	<100	>40	>19.5或<5	<75
~1岁	>180	<90	>34	>17.5或<5	<100
~6岁	>140	不适用	>22	>15.5或<6	<94
~12岁	>130	不适用	>18	>13.5或<4.5	<105
≤18岁	>110	不适用	>14	>11或<4.5	<117

（三）感染性休克分期诊断

1. 代偿期　临床表现符合下列六项中的三项，① 意识改变：烦躁不安或为委靡，表情淡漠，意识模糊，甚至昏迷、惊厥(多见于失代偿休克)；② 皮肤改变：面色苍白发灰，唇周、指趾发绀，皮肤花纹，四肢凉。如有面色潮红、四肢温暖、皮肤干燥为暖休克；③ 心率脉搏：外周动脉脉搏细弱，心率、脉搏增快(表5-2)；④ 毛细血管再充盈时间延长>3秒(需除外环境温度影响)；⑤ 每小时尿量<1 ml/kg；⑥ 代谢性酸中毒(除外其他缺血缺氧及代谢因素)。

2. 失代偿期　代偿期临床表现加重并伴血压下降。收缩压<该年龄组第5百分位，或<该年龄组正常值2个标准差，即新生儿<60 mmHg，1~12个月<70 mmHg，1~10岁<70 mmHg+[2×年龄(岁)]，>10岁<90 mmHg。

（四）感染性休克分型诊断

1. 暖休克　为高动力性休克早期。可有意识改变、尿量减少或代谢性酸中毒等，但面色潮红，四肢温暖，脉搏无明显减弱，毛细血管再充盈时间无明显延长。此期容易漏诊，且可很快转为冷休克。心率快，血压低，过度通气，中心静脉压高，心输出量低多为失代偿表现。

2. 冷休克　为低动力性休克。皮肤苍白、花纹，四肢凉，脉搏快、细弱，毛细血管再充盈时间延长。儿科以冷休克为多。

（五）治疗中休克的判定

1. 扩容难纠正性休克/多巴胺抵抗性休克　指在开始治疗的1小时内给予≥60 ml/kg液体扩容后、多巴胺用至每分钟10 μg/kg时仍然不能纠正的休克。

2. 儿茶酚胺抵抗性休克　指在应用了儿茶酚胺类药物，如肾上腺素、去甲肾

上腺素后仍然不能纠正的休克。

3. 难治性休克　指在按所需目标而进行的正性肌力药、血管活性药应用后，同时保证代谢（糖、钙等）和激素（甲状腺素、皮质激素等）平衡的情况下，12 小时以上仍然不能纠正的休克。

【治疗程序】　见下页。

【治疗方案】

（一）一般治疗　吸氧，监测各种生命体征、尿量、经皮氧饱和度、血气分析、中心静脉压等。要注意能量补充，应采取多种营养方法以满足危重患儿能量和蛋白质需要量增多的要求，胃肠功能不良的患儿可采用中心静脉或外周静脉途径的全静脉营养。治疗原发病。呼吸衰竭者应及时气管插管应用机械通气。

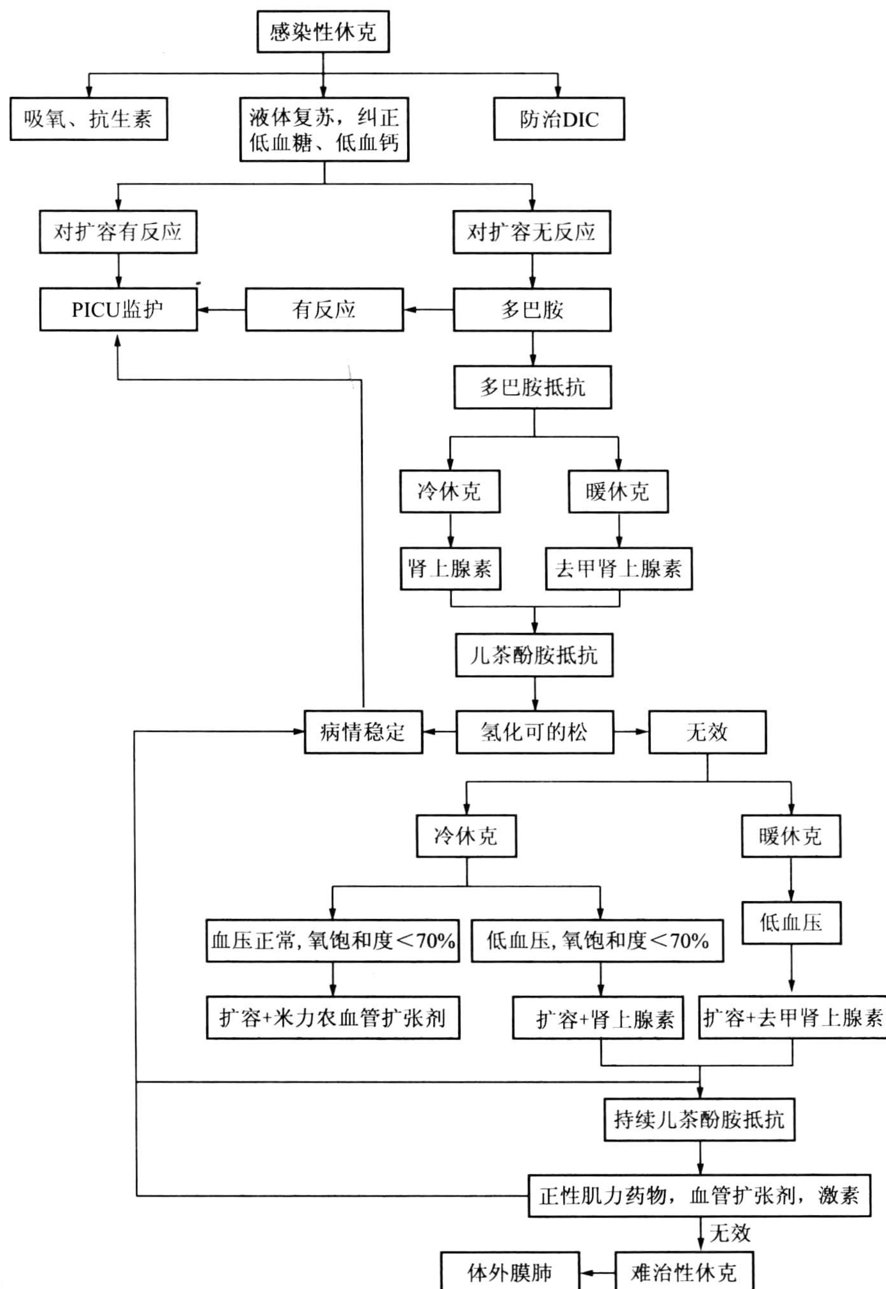
（二）液体复苏　迅速建立 2 条静脉或骨髓输液通道，有条件的可放置中心静脉导管。

1. 第 1 小时快速输液　生理盐水 20 ml/kg，在 10～20 分钟内静脉推注，然后评估循环和组织灌注情况，要求达到：① 毛细血管再充盈时间＜2 秒；② 脉搏正常，无中心性与外周的脉搏差异；③ 肢端温暖，每小时尿量≥1 ml/kg；④ 神志正常，血压在相应年龄的正常范围。如循环无明显改善，再予以第 2 剂、第 3 剂，每剂 10～20 ml/kg。总量最多可达 40～60 ml/kg。不用葡萄糖，有低血糖者可用葡萄糖 0.5～1 g/kg。血糖大于 11 mmol/L 可用胰岛素每小时 0.05 U/kg 静脉滴注。注意有无肺水肿、心力衰竭，有条件可测定中心静脉压。

2. 继续和维持输液　继续输液用 1/2～2/3 张液体，根据电解质测定结果调整。在 6～8 小时内输液速度为每小时 5～10 ml/kg。维持输液用 1/3 张液体，在 24 小时内输液速度为每小时 2～4 ml/kg，24 小时后根据情况进行调整。在保证通气的前提下，根据血气分析结果应用碳酸氢钠。5%碳酸氢钠(ml)＝｜－BE｜×0.5×体重(kg)，或＝(22－测得 HCO_3^- mmol/L)×体重(kg)。先用半量，剩余半量根据血气分析结果情况再用，使 pH 达 7.25 即可。多数情况下碱性液剂量按每次 1～2 mmol/kg计算，可提高血浆碳酸氢根离子 3～6 mmol/L，即相当于 5%碳酸氢钠 2～5 ml/kg，根据病情每日可重复应用 3～4 次。可适当补充低分子右旋糖酐，一般不输血。如红细胞压积＜30%，可酌情输红细胞悬液，使 Hb＞100 g/L。

（三）血管活性药物应用　液体复苏中仍然不能纠正休克，血压仍低或仍有明显循环灌注不良，可应用血管活性药物以提高血压、改善脏器灌流。

1. 多巴胺　以每分钟 5～10 μg/kg 速度持续静脉泵注，根据血压调整剂量，最大不超过每分钟 20 μg/kg。低浓度时（每分钟 2～5 μg/kg）为多巴胺特异性受体激动剂，对肾及内脏血管具有选择性扩张作用，中等浓度（每分钟 5～10 μg/kg）则产生 β 受体为主亦兼有 α 受体激动作用，使心肌收缩力、心率和每搏输出量增加，心输出量增加的同时总的外周血管阻力也增加，所以血压亦随之稍升高。


感染性休克
吸氧、抗生素
液体复苏，纠正低血糖、低血钙
防治DIC
对扩容有反应
对扩容无反应
PICU监护
有反应
多巴胺
多巴胺抵抗
冷休克
暖休克
肾上腺素
去甲肾上腺素
儿茶酚胺抵抗
病情稳定
氢化可的松
无效
冷休克
暖休克
低血压
血压正常，氧饱和度<70%
低血压，氧饱和度<70%
扩容+米力农血管扩张剂
扩容+肾上腺素
扩容+去甲肾上腺素
持续儿茶酚胺抵抗
正性肌力药物，血管扩张剂，激素
无效
体外膜肺
难治性休克

2. 肾上腺素　冷休克有多巴胺抵抗时首选。以每分钟 0.05～2 μg/kg 速度持续静脉泵注。肾上腺素可兴奋 α 及 β 受体。每分钟 0.05～0.2 μg/kg 兴奋 β 受体，有心肌兴奋作用与扩血管作用。每分钟 0.5～2 μg/kg 兴奋 α 受体，可使周围血管收缩，提高舒张压，保证冠脉灌注，改善心肌收缩力。

3. 去甲肾上腺素　暖休克有多巴胺抵抗时首选。以每分钟 0.05～0.3 μg/kg 速度持续静脉泵注。去甲肾上腺素主要兴奋 α 受体，故主要表现为强大的血管效应。小剂量时，心肌的兴奋作用及血管的收缩作用使收缩压升高，舒张压则升高不明显，故脉压加大。大剂量时则血管剧烈收缩，外周阻力明显升高，收缩压及舒张压均明显升高，脉压变小。

4. 抗胆碱能药物　首选药物山莨菪碱(654－2)，轻度休克剂量每次 0.5～1 mg/kg，重度 2～3 mg/kg，静脉推注，每 10～15 分钟 1 次，可连用数次至 10 余次。待面色转红，肢端转温，血压回升，尿量增加，即减量并逐渐延长用药时间。东莨菪碱剂量每次 0.01～0.03 mg/kg，用法同山莨菪碱，适用于感染性休克伴脑水肿患儿。

5. 正性肌力药物　伴有心功能障碍，或上述药物疗效欠佳时应用。多巴酚丁胺以每分钟 5～10 μg/kg 速度持续静脉泵注，根据血压调整剂量，最大不超过每分钟 20 μg/kg。多巴酚丁胺具有较强的正性肌力作用，外周血管收缩基微，无扩张肾和肠系膜血管作用，剂量过大可致高血压和心律不齐。多巴酚丁胺抵抗时可用肾上腺素，如有儿茶酚胺抵抗，可应用氨力农、米力农。参见“充血性心力衰竭”一节。

6. 硝普钠　心功能障碍严重且又有高外周阻力时，在液体复苏及应用正性肌力药物的基础上应用。以每分钟 0.5～8 μg/kg 速度持续静脉泵注。从小剂量开始，避光使用。

（四）抗感染治疗　如已获知病原菌，则按临床经验或药敏结果选用，剂量宜较大，首次可给冲击量(一般为首次量加倍)，且必须静脉给药。为了更好地控制感染，抗菌药物可联合应用，一般二联即可，病情特别危重也可三联。若病原菌一时无法获知，可从感染途径来推测。有脓肿、胸腔、腹腔化脓性感染者应及早切开引流或穿刺抽吸积液。严重感染时可应用免疫球蛋白，每日 400 mg/kg，每日 1 次静脉滴注，用 3～5 日。

（五）糖皮质激素　用于重症休克疑有肾上腺皮质功能低下(如流脑)、ARDS、长期使用激素或出现儿茶酚胺抵抗休克时。应小剂量、中疗程。可用氢化可的松每日 3～5 mg/kg，或甲泼尼龙每日 1～2 mg/kg，分 2～3 次静脉推注，总疗程 5～7 日。

（六）纠正凝血障碍　早期应用小剂量肝素 5～10 U/kg，加入生理盐水 10～20 ml中静脉注射，每 6 小时 1 次。符合 DIC 诊断指标则按 DIC 治疗。参见“弥散性血管内凝血”一节。

（七）伴发症治疗

1. 脑水肿　休克伴有脑水肿时，脉搏有力，早期收缩压下降而舒张压上升，晚

期收缩压上升，可高热，瞳孔有动态改变，有多种呼吸节律改变，这时应考虑脑水肿，应用甘露醇治疗。

2. 急性肾衰竭　休克时少尿，如尿比重>1.018，尿蛋白阴性，尿沉渣正常，则少尿为肾血流量不足所致；如尿比重<1.018，尿蛋白阳性，尿沉渣有管型，则应注意有无肾衰竭，可检测尿素氮、肌酐。如在上述快速扩容治疗后仍少尿，血尿素氮、肌酐升高，则诊断急性肾衰竭，治疗见“急性肾衰竭”一节。

3. 急性呼吸衰竭　休克早期尽管有通气过度，但病情进展后通气功能处在潜在衰竭状态。一旦稍有气通分泌物堵塞，可在短时间内迅速发生呼吸衰竭，伴呼吸衰竭者病死率极高。因此，在治疗开始就应注意保持呼吸道通畅，经鼻导管或面罩给氧，及时吸痰，重度休克时早期应用 CPAP。如吸氧 2 小时后 PaO_2 无上升，仍<70 mmHg(9.3 kPa)，$PaCO_2$ 也下降，PaO_2/FiO_2（吸入氧浓度）≤200 mmHg，面色暗红，呼吸费力而节律尚齐，瞳孔无变化，多为并发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)，应气管插管给予机械通气 PEEP 治疗，有条件可应用高频振荡通气；应用酚妥拉明、山莨菪碱扩血管，呋塞米、大剂量糖皮质激素减少肺水肿，有条件可应用肺表面活性物质气管滴入。参见“急性呼吸衰竭”一节

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　休克监测内容包括血流动力学、内环境、脏器灌注与脏器功能 4 个方面。应用持续实时监护仪监测血压、脉压、心率、心电图、呼吸频率、经皮氧饱和度、体温、肛指温差。另外，须监测尿量、血气分析、血小板、D-二聚体、凝血酶原时间、凝血酶时间、血糖、肝肾功能、24 小时出入量、中心静脉压、血乳酸、多普勒二维超声心动图、神志反应、瞳孔、对光反应、四肢冷暖等。如每小时尿量<1 ml/kg，提示有效循环血容量不足，反之则恢复正常。如中心静脉压低、血压低，提示有效循环血容量不足；如中心静脉压高、血压低，提示右心功能不全或输液过多。影响中心静脉压因素较多，应综合考虑判断。

2. 预后　与病情严重程度、原发病、患儿年龄、就诊早晚等有关。

【治疗经验与解析】

1. 儿童感染性休克与成人相比，血流动力学不稳定，可为低排高阻、低排低阻或高排低阻，但多存在有效循环量不足，心输出量下降，因此，液体复苏更为重要。感染性休克诊断一经确立，必须力争在数小时内使微循环障碍有所改善，在 24 小时内使患儿脱离休克状态。必须应用两条静脉通路，在短时间内输入足够的液体和有效的抗菌药物，疏通微循环，增强心肌收缩力，恢复有效血容量和纠正酸中毒等，使患儿尽早脱离休克和使已纠正的休克不再复发。

2. 感染性休克抢救的第一步是液体复苏。如果效果不大，则立即应用多巴胺和(或)多巴酚丁胺，如果仍然无效，则为多巴胺/多巴酚丁胺抵抗性休克。多巴胺是通过交感颗粒释放去甲肾上腺素而产生收缩血管作用的。6～12 个月以下婴儿交感颗粒不足，休克时会出现多巴胺/多巴酚丁胺抵抗。如果患儿是冷休克，则立即换用较大剂量的肾上腺素；如果患儿是暖休克，则立即换用去甲肾上腺素。对

儿茶酚胺反应的个体差异很大，用药时要注意个体化原则。换用后如果患儿有 α 受体敏感性下调，又会出现儿茶酚胺抵抗性休克。可再换用血管加压素或血管紧张素，因为此类药物发挥作用不受 α 受体影响。在血压基本正常而心输出量下降、血管阻力高的儿茶酚胺抵抗性休克，可选用磷酸二酯酶抑制剂如氨力农、米力农。这类药物抑制环磷酸腺苷的水解，有刺激 β 受体的作用，可对抗 β_1 或 β_2 受体敏感性的下调。如患儿肝功能异常，则用米力农；如肾功能异常，则用氨力农。这类药物半衰期长，如出现快速心律失常或低血压，应立即停用。

3. 难治性休克是指失代偿性休克在充分治疗条件下，休克持续存在 12 小时以上，或反复发生低血压。难治性休克见于婴幼儿严重感染、白血病休克、DIC 基础上发生休克、严重心力衰竭伴休克、MODS 伴休克等。在治疗上除感染性休克的治疗外，注重应用扩血管药物、连续血流净化技术、人工冬眠或亚冬眠疗法等。血管活性药物的应用一般多选择多巴胺、多巴酚丁胺。对周围循环差的低排高阻型休克，可大剂量应用山莨菪碱(654－2)，每次 2～3 mg/kg，每 15 分钟 1 次，国内报道连续应用达 50 次，能解除循环痉挛，使患者最终获救而康复。

（吴升华　董　玲）

第二十九节　淋　病

淋病(gonorrhea)是由淋球菌引起的、主要累及泌尿生殖系统黏膜的急性或慢性化脓性炎症性疾病。本病也可感染眼、咽、直肠、盆腔，可引起播散性淋球菌感染。成人主要的传染方式是性交。新生儿淋球菌性结膜炎主要通过分娩时经过感染的产道而受染，幼女及男童的泌尿生殖系感染主要由于患儿与患病的父母等家庭成员的密切接触，或通过污染的衣物、毛巾、浴具而间接受感染，少见的传染途径是儿童间的性游戏、男性成人对女童的性虐待等。

【诊断标准】

1. 临床表现

(1) 急性尿道炎：尿道有烧灼感及刺痛，排尿时加重，尿道口红肿、发痒及溢脓。可有尿频、尿急、淋漓不尽、排尿困难。严重男患儿可有龟头、包皮红肿、腹股沟淋巴结肿痛、排尿性里急后重。

(2) 慢性尿道炎：男性患儿晨起尿道口有黏液性分泌物溢出，称为“朝露”，或分泌物阻塞尿道口称为“糊口”现象。病程＞2 个月。可发生排尿困难、尿流变细。

(3) 急性后尿道炎：排尿终末时疼痛、终末血尿、尿频、排脓性分泌物、急性尿潴留。可伴有低热、全身不适、头痛。尿两杯试验两杯尿皆混浊。

(4) 幼女性淋球菌性外阴阴道炎：女性患儿外阴红肿，瘙痒及灼痛，阴道内有脓性分泌物排出。

(5) 新生儿淋球菌性结膜炎：新生儿在生后 1～4 日双侧眼睑红肿、结膜充血、脓液外溢。新生儿可在 24 小时内发生角膜溃疡及穿孔，引起失明。

(6) 播散性淋病(DGI):有败血症表现,高热、寒战,游走性多关节痛,累及膝、肘、指远端关节,皮肤有斑丘疹、水疱、瘀斑或出血性、坏死性病变,可引起合并症如心内膜炎、心包炎、心肌炎、脑膜炎、肝炎、肺炎、腱鞘炎、胸膜炎等,有相应器官的表现。

2. 实验室检查

(1) 涂片镜检:取患者分泌物涂片做革兰染色,在中性粒细胞胞浆内发现革兰阴性双球菌有诊断意义,慢性期患者细菌多位于白细胞外。

(2) 细菌培养:分泌物淋球菌培养阳性即可确诊。

(3) 抗原检测:应用直接荧光抗体法(DFA)等检测淋球菌抗原阳性。

(4) 基因诊断:应用荧光定量 PCR、核酸探针分子杂交、连接酶链反应检测淋球菌特异性基因片段阳性。

具有上述临床表现中任何一项,同时具有实验室检查中第(1)项,可临床诊断为淋病,如同时具有实验室检查中第(2)～(4)项中任何一项,可做病原学确诊。

【治疗方案】

(一) 一般治疗　对家庭中有成人淋病的儿童,注意与患者的衣物、浴具等隔离,注意个人卫生。积极彻底治疗家庭成员的淋病。保特淋病患儿外阴清洁,可用 1∶4 000 高锰酸钾溶液或 0.1%苯扎溴铵(新洁尔灭)清洗。

(二) 抗感染治疗

1. 急性泌尿生殖道感染的治疗　单次大剂量给药,选用有效抗生素一次性杀死淋球菌,用药后 24 小时症状明显好转或消失。可用头孢曲松,50 mg/kg,体重>45 kg儿童给予 2～3 g 一次性肌内注射;或头孢噻肟 50～100 mg/kg,体重>45 kg儿童给予 2～3 g 一次性肌内注射,治愈率 98%～100%。亦可用头孢克肟 5～8 mg/kg,体重>45 kg 儿童给予 200～400 mg 一次性顿服。大观霉素(淋必治)属于氨基糖苷类抗生素,但无耳、肾毒性,不良反应少,对淋球菌有高度抗菌作用,对解脲支原体有效,对沙眼衣原体无效,儿童剂量为 40 mg/kg,体重>45 kg 儿童给予 2 g 一次性肌内注射。阿奇霉素对淋球菌、衣原体、支原体有强抗菌作用,儿童10～15 mg/kg,体重>45 kg 儿童给予 1 g 顿服,治愈率 100%。

2. 播散性淋病的治疗　应大剂量长时间用药,最好根据药敏试验结果选用抗生素。治疗方案为,头孢曲松每日 100 mg/kg,体重>45 kg 儿童给予每日 2～3 g 静脉滴注,分为 2 次间隔 12 小时,5 日后改为 50 mg/kg,体重>45 kg 儿童给予 1 g 每日肌内注射 1 次,再连用 7 日;或应用头孢噻肟每日 100 mg/kg,体重>45 kg 儿童给予每日 2～3 g 静脉滴注,分为 3 次每 8 小时 1 次,5 日后改为 50～100 mg/kg,体重>45 kg 儿童给予 1 g 肌内注射,每日 1 次,再连用 7 日。如发生脑膜炎,则上述治疗总疗程为 14 日。如发生心内膜炎,总疗程 1 个月。

3. 新生儿淋球菌性结膜炎　头孢曲松 25～50 mg/kg,每日 1 次静脉滴注,共 7 日;或头孢噻肟每次 25 mg/kg,每 12 小时 1 次静脉注射,共 7 日。局部用药为,

生理盐水冲洗结膜囊内分泌物，局部用1%红霉素药膏、诺氟沙星滴眼液，每日3～6次。如发生角膜浸润或溃疡，滴阿托品眼药水散瞳。淋球菌性眼炎的治疗同上。

4. 幼女性淋球菌性外阴阴道炎　全身治疗同泌尿生殖道感染。口服己烯雌酚0.1 mg，每晚1次共2周。外用1∶4 000高锰酸钾坐浴，每日2次，外用1%红霉素软膏。

5. 慢性淋病　加大药物剂量，延长治疗时间，可选用头孢菌素类、大观霉素联合治疗。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗后注意观察尿路刺激症状、尿道口红肿及溢脓、腹股沟淋巴结肿大及触痛情况。对淋球菌性结膜炎的新生儿，注意眼睑红肿、结膜充血、脓液外溢的好转情况。对播散性淋病注意有无退热、关节触痛与皮疹有无消失、合并症表现有无缓解。

2. 治愈标准　在治疗结束后第4日、第8日复查，无再感染并符合以下条件为治愈：① 临床症状全部消失；② 分泌物涂片或培养检查淋球菌连续2次阴性。③ 尿液澄清，无淋丝，离心尿检查正常。

【治疗经验与解析】

1. 急性淋病如及时诊断与有效治疗，治愈率在95%以上，预后良好。如不及时治疗或治疗不合理、不规则或不足量，则可转为慢性淋病。泌尿生殖系统感染可产生合并症，导致不育症等。新生儿结膜炎可因角膜穿孔而失明。播散性淋病预后差，严重者可危及生命。

2. 淋球菌是革兰阴性双球菌，属于奈瑟菌属，是严格的人体寄生菌，常存在于急、慢性尿道炎与阴道炎的脓性分泌物及新生儿眼结膜炎分泌物中。耐药的淋球菌有产青霉素酶的淋球菌(PPNG)、耐四环素淋球菌(TRNG)、染色体介导的耐药淋球菌(CMRNG)、耐大观霉素的淋球菌(SPNG)、耐环丙沙星的淋球菌(CRNG)，同时耐青霉素、四环素、环丙沙星的多重耐药菌株等。淋球菌对青霉素的耐药率为21.6%～82.4%，现已不再应用青霉素治疗淋病。对耐药的淋球菌应按药敏试验结果选用抗生素，或联合用药：头孢曲松＋阿奇霉素、头孢曲松＋大观霉素等。

3. 对患淋病母亲的新生儿应预防淋球菌性结膜炎，新生儿生后即用头孢曲松25～50 mg/kg单次静脉滴注，总量小于125 mg；生后立即应用1%红霉素或四环素眼药膏，或1%硝酸银溶液滴眼。

（刘　彬　吴升华）

第三十节　原发性肺结核

结核病(tuberculosis)是由结核杆菌引起的慢性感染性疾病，主要累及呼吸道，全身各个脏器均可受累。小儿以原发性肺结核最常见，包括原发综合征与支气管淋巴结结核，为结核菌初次侵入肺部后发生的原发感染。呼吸道为主要传染

途径。典型的原发综合征呈“双极”病变，即一端为肺内原发病灶，一端为肿大的肺门淋巴结。小儿年龄愈小，原发病灶病变愈明显。

【诊断标准】

（一）临床诊断标准　引自2006年中华医学会儿科学分会呼吸学组《儿童肺结核的临床诊断标准和治疗方案》。

1. 临床表现：发热、咳嗽持续2周以上，或喘息等。
2. 胸部X线检查：有各型肺结核的征象。
3. 活动性结核病接触史。
4. 结核菌素试验阳性。
5. 痰液、胃液或支气管肺泡灌洗液结核杆菌涂片或培养阳性。
6. 抗结核治疗有效。
7. 除外肺部其他疾病，如各种原因的肺炎、肺肿瘤、肺囊肿、间质性肺疾病等。
8. 肺组织病理检查符合肺结核特征。

具有上述第1和第2项，以及第3、4、6、7项中任何2项，属于临床诊断病例。具有上述第1和第2项，以及第5或第8项者，属于确诊病例。如果不具备第5或第8项，但检出结核杆菌抗原如脂阿拉伯甘露糖抗原等、抗结核抗体、结核杆菌DNA或结核特异性干扰素γ，亦有重要病原学诊断意义。

（二）判断小儿结核病活动性的参考指标

1. 结核菌素试验≥20 mm。
2. <3岁，尤其是<1岁患儿未接种卡介苗而结核菌素试验阳性。
3. 有发热及其他结核中毒症状。
4. 排出物中找到结核菌。
5. 胸部X线检查显示活动性原发性肺结核改变。
6. 血沉加快而无其他原因解释。
7. 纤维支气管镜检查有明显支气管结核病变。

【治疗方案】　主要引自2006年中华医学会儿科学分会呼吸学组《儿童肺结核的临床诊断标准和治疗方案》。

（一）一般治疗　注意营养，选用富含蛋白质和维生素的食物。有明显结核中毒症状的高度衰弱者应卧床休息。居住环境阳光充足，空气流通。避免接触麻疹、百日咳等传染病。

（二）药物治疗

1. 抗结核治疗原则　应用全程督导短程治疗（DOTS）。原则为：① 早期治疗；② 适宜剂量；③ 联合用药；④ 规律用药；⑤ 坚持全程；⑥ 分段治疗。

2. 抗结核药物治疗

(1) 无明显症状的原发性肺结核：选用标准疗法，每日服用帕司烟肼（力克肺疾或核清）或异烟肼、利福平和（或）乙胺丁醇，疗程9～12个月。帕司烟肼每日

20 mg/kg,每日1次口服。异烟肼每日10 mg/kg,每日清晨1次空腹口服。利福平每日10 mg/kg,每日清晨1次空腹口服。乙胺丁醇每日15～20 mg/kg,分1～2次口服。

(2) 活动性原发性肺结核:宜采用DOTS,强化治疗阶段宜用3～4种杀菌药,如帕司烟肼或异烟肼、利福平、吡嗪酰胺,2～3个月后进入巩固治疗阶段,用帕司烟肼或异烟肼、利福平或乙胺丁醇治疗3～6个月。总疗程6～9个月。强化治疗阶段开始时,异烟肼可静脉滴注,每日10 mg/kg,每日1次,2周后病情好转可口服异烟肼;同时口服维生素B_6,每次10 mg,每日3次。利福平(立复欣)也可静脉滴注,每日10 mg/kg,每日1次,2周后病情好转可改口服;吡嗪酰胺每日20 mg/kg,分3次口服。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗后注意观察患儿体温、食欲、咳嗽情况、盗汗情况、淋巴结肿大情况、体重变化、疱疹性结膜炎与皮肤结节性红斑的改变等。复查血沉、X线胸片、病原学检查等。

2. 预后　原发性肺结核的预后大多良好。若免疫力强,治疗及时,病灶一般在3～6个月开始吸收,大多在2年内可完全吸收愈合。小儿结核病的原发病灶愈合主要为钙化。如未经合理治疗,病灶可长期残留,成为继发性肺结核的潜在病源。在机体内外环境不利的条件下,如年龄过小,营养不良,免疫力低下时,病变可以进展、恶化。

【治疗经验与解析】

1. 强化治疗阶段必须用异烟肼与利福平,巩固治疗阶段必须用异烟肼。

2. 异烟肼每日总量<300 mg,大量应用可致神经兴奋、多发性神经炎和肝损害,须同时补充维生素B_6。有癫痫或高热惊厥史的儿童不宜用异烟肼。帕司烟肼为异烟肼与对氨基水杨酸的化学结合物,效力高于异烟肼5倍,毒性仅为异烟肼的1/2,尤其适用于小儿,目前的趋势是取代异烟肼作为首选药。小儿可采用固定剂量复合剂,如卫非宁(异烟肼+利福平)、卫非特(异烟肼+利福平+吡嗪酰胺)等,以便于服用,有利于推广DOTS。

3. 利福平每日总量<450 mg,有时可致可逆性肝损害,与异烟肼合用时两者剂量最好各不超过10 mg/kg。利福喷汀是长效杀菌药,10～15 mg/kg,每周服1次,疗程6～9个月,由于全程总药量减少,无显著不良反应,又便于督导服用,所以有取代利福平的趋势。

4. 儿童结核病的治疗中尽可能不用氨基糖苷类药物,以免影响听力与肾功能。吡嗪酰胺易在酸性的细胞内环境发挥作用,杀死细胞内结核菌,对预防结核复发有特殊作用,应注意选用。每日总量<0.75 g,不良反应为肝损害、关节痛。乙胺丁醇适用于6岁以上年长儿,与其他抗结核药合用可延迟耐药性的产生,每日总量<0.75 g,不良反应为球后视神经炎。

5. 近年来,结核菌耐药率为20%～50%,耐多药结核病(MDR - TB)发病率

逐年上升，疑为耐药菌感染可选用利福喷汀（耐利福平者排除）、帕司烟肼、大环内酯类药物如阿奇霉素、罗红霉素。

第三十一节　急性粟粒性肺结核

急性粟粒性肺结核(acute military pulmonary tuberculosis)亦称为急性血行播散型肺结核，是结核杆菌经血行播散而引起的肺结核，多为全身性粟粒性结核在肺部的表现，常是原发型肺结核发展、恶化的结果。在病因上除了结核杆菌菌血症外，患儿的高度易感状态是发病的重要因素。患麻疹、百日咳、流感、营养不良、糖尿病、白血病、HIV 感染等疾病，以及应用糖皮质激素等治疗而形成的免疫功能低下状态为发病诱因。本病多发生于婴幼儿原发结核感染 6 个月尤其是 3 个月之内。根据其表现，可分为肺炎型、脑膜炎型、伤寒型、败血症型、不定型。

【诊断标准】　参考中华医学会儿科学分会呼吸学组 2006 年《儿童肺结核的临床诊断标准和治疗方案》。

1. 临床表现　起病可急可缓，急起者居多。多突起高热，伴寒战、盗汗、食欲不振、咳嗽、面色苍白、气促和发绀等。肺部可听到细湿啰音。可伴脑膜炎、肝脾大、淋巴结肿大、脉络膜结核结节。缓慢起病者早期可有全身不适、食欲减退、倦怠、低热、体重下降。少数婴幼儿发热不高、消瘦明显，伴无力、纳差。

2. 胸部 X 线或 CT 检查　有粟粒性型肺结核的征象。

3. 活动性结核病接触史。

4. 结核菌素试验阳性。

5. 痰液、胃液或支气管肺泡灌洗液结核杆菌涂片或培养阳性。

6. 抗结核治疗有效。

7. 除外伤寒、败血症、营养不良、组织细胞增生症 X、肺含铁血黄素沉着症、特发性肺间质病等疾病。

8. 肺组织病理检查符合肺结核特征。

具有上述第 1 和第 2 项，以及第 3、4、6、7 中任何 2 项，属于临床诊断病例。具有上述第 1 和第 2 项，以及第 5 或第 8 项者，属于确诊病例。如果不具备第 5 或第 8 项，但检出结核杆菌抗原如脂阿拉伯甘露糖抗原等、抗结核抗体、结核杆菌 DNA 或结核特异性干扰素 γ，亦有重要病原学诊断意义。

【治疗方案】

（一）支持疗法　高热时应补充足够液体，过分衰竭患儿应多次输白蛋白，食欲极差的患儿可进行静脉营养疗法。

（二）抗结核药物　引自中华医学会儿科学分会呼吸学组 2006 年《儿童肺结核的临床诊断标准和治疗方案》，选用短程化疗方案。全疗程分为强化治疗阶段与维持治疗阶段，强化治疗阶段应用四联杀菌药为主，即异烟肼、利福平、吡嗪

酰胺、链霉素。维持治疗阶段逐步撤出药物。异烟肼可静脉滴注，每日 10 mg/kg，每日 1 次，2 周后病情好转可口服异烟肼，共 9～12 个月，9 个月后根据病情和治疗情况决定是否继续应用到 12 个月。同时口服维生素 B_6，每次 10 mg，每日 3 次。利福平(立复欣)也可静脉滴注，每日 10 mg/kg，每日 1 次，2 周后病情好转可改口服，共 9 个月；吡嗪酰胺每日 20 mg/kg，分 3 次口服，共 3 个月。链霉素每日 15～20 mg/kg 静脉滴注，每日总量<0.75 g，用 2 个月。

（三）糖皮质激素　有高热等严重中毒症状及呼吸困难者，在抗结核的同时，可用泼尼松每日 1～2 mg/kg 口服，共 4～8 周。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中注意观察体温变化、全身中毒症状、咳嗽、肝脾大、淋巴结肿大、脑膜刺激征等变化，有无水、电解质与酸碱平衡紊乱。对重症患者应注意有无气胸、心力衰竭、呼吸窘迫综合征、DIC、多脏器功能衰竭的临床表现与实验室检查异常。

2. 随访　长期治疗中应每月宜查 1 次肝、肾功能，以警惕药物性肝、肾损害。

【治疗经验与解析】

1. 链霉素对渗出性病灶和空洞中的结核杆菌抗菌作用最强，治疗血行播散型结核最为适宜。但链霉素不易通过血脑屏障。链霉素的不良反应主要是耳聋和肾毒性，应用时应该进行电测听监测和肾功能检查。如果家族中有听力障碍者或药物性耳聋者，应禁用链霉素。

2. 阿米卡星的听力障碍、肾脏不良反应小于链霉素，可代替链霉素，每日 8 mg/kg静脉滴注。阿米卡星可用于婴幼儿急性血行播散型结核特别是耐药菌株的治疗，使用阿米卡星时也应定期监测药物血浓度和肾功能。体重低于 2 kg 的婴儿，肝肾功能不健全，抗结核药物的治疗剂量与中毒剂量十分接近，用药时应特别谨慎，剂量要偏低，勤测肝、肾功能。

3. 本病早期、及时的治疗是治愈的关键。早期治疗取决于早期诊断，而 X 线胸片的粟粒状表现在发病后 2～3 周才出现。粟粒状表现出现之前易误诊为肺炎、伤寒、败血症、化脓性脑膜炎、流行性感冒等。父母或家庭其他成员往往有新近患结核性胸膜炎、不明原因的肺部感染病史。

4. 随着免疫抑制剂的广泛应用和免疫缺陷病特别是艾滋病的日益增加，临床上出现一种极为凶险的结核病，即急性无反应性结核病，该病的本质是严重的结核败血症。患者持续发热、腹泻、极度消瘦，血循环中有大量结核菌，血培养阳性，结核菌素试验阴性，对多种(5～7 种联用)抗结核药物无反应，很快因衰竭而死。国内亦已报告多例，多系死后病理诊断。对此种无反应性结核病，目前尚缺乏有效的治疗方法。

第三十二节 结核性脑膜炎

结核性脑膜炎(tuberculous meningitis)是结核杆菌侵犯中枢神经系统而引起的最严重的结核病，可为全身性粟粒性结核病的一部分，通过血行播散而来。结核性脑膜炎常在结核原发感染后 3 个月到 1 年内发生，多见于 1～3 岁的婴幼儿。

【诊断标准】

1. 有活动性结核病接触史或有既往结核病史。

2. 早期有结核中毒症状及性格改变；中期有头痛、不明原因的呕吐、嗜睡、烦躁，脑膜刺激征阳性，幼婴儿前囟隆起，可出现面神经麻痹等脑神经障碍；晚期惊厥、昏迷。

3. 结核菌素试验阳性和(或)X 线胸片检查阳性。

4. 脑脊液压力增高，外观透明、微混或呈毛玻璃样，白细胞多为 $(50～500)\times10^{6}$/L，分类以淋巴细胞为主，蛋白含量增高，糖与氯化物降低。蛛网膜下腔阻塞时，脑脊液中可呈黄色，静置 12～24 小时后有蜘蛛网状薄膜形成。脑脊液腺苷脱氨酶＞9 U/L。

5. 排除化脓性脑膜炎、病毒性脑膜炎、新型隐球菌脑膜炎等中枢神经系统疾病。

6. 病原学检查可见，① 脑脊液、脑脊液薄膜或脑脊液离心沉淀物涂片的抗酸染色发现抗酸杆菌；② 免疫学方法检测脑脊液结核杆菌抗原阳性；③ 脑脊液抗结核抗体升高；④ 脑脊液结核杆菌培养阳性；⑤ 分子生物学方法检出脑脊液中结核杆菌 DNA。

具有上述第 1～5 项可临床诊断为结核性脑膜炎，如同时具有第 6 中任何一项可做病原学确诊。

【治疗方案】

（一）一般疗法　应卧床休息，加强护理，做好口腔、皮肤的清洁护理，对昏迷患儿可予鼻饲或全静脉营养，以保证足够热量。应经常变换体位，防止褥疮和坠积性肺炎。

（二）抗结核治疗

1. 强化治疗阶段　疗程 3～4 个月。联合使用异烟肼、利福平、吡嗪酰胺及链霉素，其中异烟肼每日 15～20 mg/kg，每日 1 次静脉滴注，每日总量＜300 mg，2 周后病情好转可口服异烟肼或帕司烟肼。利福平(立复欣)也可静脉滴注，每日 10 mg/kg，每日 1 次，每日总量＜450 mg，2 周后病情好转可改口服。吡嗪酰胺每日 20～30 mg/kg，分 3 次口服，每日总量＜750 mg。链霉素不易通过血脑屏障，可加用于治疗脑外的结核病灶，但须进行电测听以防耳毒性，每日 15～20 mg/kg 静脉滴注，每日总量＜750 mg。也可用毒性小于链霉素的阿米卡星代替，每日

8 mg/kg，每日 1 次静脉滴注。

2. 巩固治疗阶段　继用帕司烟肼或异烟肼、利福平 9～12 个月。抗结核药物总疗程不少于 12 个月，或待脑脊液恢复正常后继续治疗 6 个月。早期患者可采用 9 个月的短程化疗方案，即强化治疗阶段疗程 3 个月，联合使用异烟肼、利福平、吡嗪酰胺及链霉素；巩固治疗阶段 6 个月，联合使用异烟肼、利福平。

（三）糖皮质激素　早期使用效果好。常用泼尼松每日 1～2 mg/kg，每日总量＜45 mg，1 个月后逐渐减量，疗程 8～12 周。

（四）降低颅内高压

1. 脱水剂　常用 20％甘露醇，剂量每次 0.5～1 g/kg，于 30 分钟内快速静脉推注，每 4～6 小时 1 次。2～3 日后逐渐减量，7～10 日内停用。

2. 乙酰唑胺（醋氮酰胺）　在停用甘露醇前 1～2 日加用该药。剂量为每日 20～40 mg/kg，分 2～3 次口服，或间歇服（服 4 日，停 3 日）。每日总量＜750 mg。根据颅内压情况，可服 1～3 个月或更长。

3. 侧脑室穿刺引流　适用于急性脑积水而其他降颅压措施无效，或疑有脑疝形成时，引流量根据脑积水严重程度而定，一般每日 50～200 ml。持续引流时间为 1～3 周。有室管膜炎时可予侧脑室内注药，应特别注意防止继发感染。

4. 腰穿减压和鞘内注药　适用于：① 颅内压较高，应用糖皮质激素及甘露醇后效果不明显，但不急需做侧脑室引流或没有做侧脑室引流的条件者；② 脑膜炎症控制不好以致颅内压难于控制者；③ 脑脊液蛋白量＞3.0 g/L 以上。鞘内注药，＞3 岁每次注入异烟肼 20～50 mg，地塞米松 2 mg，＜3 岁剂量减半；开始为每日 1 次，1 周后改为隔日 1 次、1 周 2 次、1 周 1 次。2～4 周为 1 个疗程。

（五）对症治疗

1. 惊厥的处理　予以吸氧，镇静如地西泮（安定）每次 0.1～0.3 mg/kg 静脉注射；或苯巴比妥每次 2～3 mg/kg，肌内注射。必要时予以 20％甘露醇 0.25～0.5 g/kg脱水。

2. 水、电解质紊乱的处理　稀释性低钠血症可用 3％氯化钠液静脉滴注，每次 6～12 ml/kg，可提高血钠 5～10 mmol/L，同时控制入水量。脑性失盐综合征可用 2∶1 等张含钠液补充部分失去的体液后，酌情补以 3％氯化钠液以提高血钠浓度。低钾血症可用含 0.2％氯化钾的等张液静脉滴注，或口服补钾。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中注意观察结核中毒症状有无改善，注意脑膜刺激征、颈强直、脑神经瘫痪、惊厥、瞳孔大小与对光反射、视盘水肿等的变化。治疗后及时复查脑脊液。

2. 随访　复发病例见于停药后 4 年内，多在 2～3 年内。治愈标准为，临床症状消失，脑脊液正常，疗程结束后 2 年无复发者，方可认为治愈，但应继续随访观察至第 5 年。好转标准为，经正规抗结核治疗及积极的对症处理，临床症状消失，

脑脊液正常可出院，带药回家完成整个疗程。定期门诊随访。

【治疗经验与解析】

1. 利福平、异烟肼、帕司烟肼、吡嗪酰胺易通过血脑屏障，乙胺丁醇仅部分进入有炎症的脑脊液，故一般不用乙胺丁醇。在氨基糖苷类药物中，链霉素不易通过血脑屏障，卡那霉素、阿米卡星、庆大霉素、奈替米星部分进入有炎症的脑脊液。链霉素、卡那霉素、庆大霉素的耳、肾毒性大，而阿米卡星、奈替米星、依替米星、福替米星的耳、肾毒性次之，尽量选用易通过血脑屏障、毒性小的氨基糖苷类药物。<6 岁患者不用氨基糖苷类药物。

2. 降低颅内压时应用 20% 甘露醇，目前多主张小剂量用法即每次 0.25～0.5 g/kg。脑疝时可加大剂量至 2 g/kg。

3. 本病治疗后是否有后遗症取决于治疗的早晚、患儿的年龄、病期与病型等。严重后遗症有脑积水、肢体瘫痪、智力低下、癫痫、失明、失语等。应向家长交代预后，使其对后遗症有心理准备。由于本病治疗时期长，须向家长交代坚持治疗的必要性，同时交代家长观察药物的不良反应。

第三十三节　钩端螺旋体病

钩端螺旋体病(leptospirosis)是由各种不同型别的致病性钩端螺旋体所引起的急性传染病，是在接触带菌的野生动物和家畜后，钩端螺旋体通过暴露部位的皮肤进入人体而获得感染的人畜共患病。鼠类和猪为主要的传染源。临床表现轻重不一，可分为流感伤寒型、肺出血型、黄疸出血型、脑膜脑炎型、肾衰竭型。

【诊断标准】

1. 流行病学史　在流行地区、流行季节(6～10 月份)，以及暴雨或洪水后 3～21 日内有疫水接触史的未曾接种菌苗的易感者。

2. 临床表现　起病急骤，有典型或不典型的早期中毒症候群(三症状：发热、全身酸痛、乏力；三体征：眼红、腓肠肌痛、淋巴结肿大)，或在中期出现肝、肺、中枢神经系统、肾损伤表现。

3. 病原学检查　① 血、尿或脑脊液检出钩端螺旋体，或培养、动物接种阳性；② 凝集溶解试验的凝集效价>1∶400，或间隔 2 周双份血清效价增高 4 倍以上。③ 酶联免疫吸附试验检出钩端螺旋体 IgM；④ 间接红细胞凝集试验阳性；⑤ 聚合酶链反应检出钩端螺旋体 DNA。

具备上述第 1、2 项，同时具备病原学检查中之一项，可确诊本病。

【治疗方案】

(一) 一般治疗　卧床休息至热退后 2～3 周，有明显内脏损害者应再延长。给予足够热卡、富含维生素 C、维生素 B 的易消化饮食。维持水、电解质平衡。监测血压、心率、呼吸，观察肺部体征，注意肺出血。

（二）抗菌治疗

1. 青霉素　钩端螺旋体对青霉素敏感，尚无耐药菌株报道。青霉素对本病早期疗效好，且可显著降低后期并发症的发生率，为首选药物。静脉滴注易发生赫氏反应，故给予肌内注射。首次剂量应偏小，每日 0.5 万～1 万/kg，分 3～4 次肌内注射，逐渐增加剂量至每日 10 万 U/kg，严重感染者可将剂量加至 25 万 U/kg，分 3～4 次肌内注射。疗程 5～7 日，或用至体温正常后 3 日。

2. 其他　对青霉素过敏者，8 岁以上的轻症患者可口服多西环素（强力霉素）或米诺环素（美满霉素），每次 2 mg/kg，每日 2 次。也可应用甲硝唑，每日 20～25 mg/kg，分 2～3 次静脉滴注。疗程 5～7 日。

（三）赫氏反应治疗

1. 糖皮质激素　赫氏反应多发生于首剂青霉素注射后 30 分钟至 4 小时，其症状为寒战、高热、头痛、全身酸痛、心率和呼吸加快，原有症状加重。部分患者可出现低血压、休克、冷厥等。偶可出现大出血。反应一般持续 0.5～1 小时即消失。重症患者应立即应用糖皮质激素，氢化可的松 4～8 mg/kg 静脉滴注，或地塞米松每次 1～2.5 mg 静脉推注。

2. 其他　常规用镇静剂如异丙嗪、氯丙嗪或苯巴比妥肌内注射。高热者物理降温，对出现休克者进行抗休克治疗，参见“感染性休克”一节。

（四）肺大出血治疗

1. 保持呼吸道通畅　对肺出血患儿咯血多者，酌予体位引流，防止因血液堵塞气道而导致窒息。如有血凝块堵塞，应用开口器将凝血快取出。如积血堵塞气管，须紧急气管插管或气管切开，立即排除积血。

2. 镇静剂　对烦躁不安的肺出血患儿应常规用镇静剂，如苯巴比妥、异丙嗪、氯丙嗪。

3. 糖皮质激素　氢化可的松 4～8 mg/kg 静脉滴注，或地塞米松每次 1～2.5 mg静脉推注。病情显著好转后减量或停用。

4. 其他　可应用维生素 K、卡巴克络、巴曲酶、血管加压素等止血药物治疗。心功能不全者可用毛花苷 C（西地兰）或毒毛花苷 K。肺出血患儿肺内湿啰音满布时，可予呋塞米（速尿）静脉注射。出现低血压、失血性休克者应用低分子右旋糖酐扩容和血管活性药物。

（五）其他类型的治疗　对脑膜脑炎型患儿，除支持及抗菌治疗外，应用 20%甘露醇静脉注射脱水治疗，亦可加用呋塞米（速尿）、糖皮质激素控制脑水肿，参见“化脓性脑膜炎”一节。对黄疸出血型的治疗参见“甲型病毒性肝炎”一节。对肾衰竭型的治疗参见“急性肾衰竭”一节。

（六）后发症治疗

1. 眼后发症　以眼葡萄膜炎常见，可用散瞳药物以减少粘连，可用 1%阿托

品或10%去氧肾上腺素(新福林)点眼,症状显著者可合用糖皮质激素,局部用可的松点眼并口服泼尼松。局部热敷、口服血管扩张药可缓解症状,适当应用抗生素。

2. 闭塞性脑动脉炎　应用青霉素40万～80万U,每日肌内注射2次,疗程2周。同时应用糖皮质激素、血管扩张剂如妥拉唑啉、烟酸、地巴唑。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中监测各种生命体征和参数,如体温、呼吸、心率、血压、尿量、血氧饱和度等。注意观察神经系统体征、黄疸等变化。

2. 预后　根据该病的临床类型不同,病情轻重不一,因而预后有很大不同。免疫状态低的患者预后较差。起病24小时内接受抗菌药物及对症治疗者,恢复快,很少死亡。而治疗延误至中、晚期,出现严重内脏器官损伤者,死亡率较高,平均死亡率为10%左右。有眼和神经系统并发症者有时可长期遗留后遗症。

【治疗经验与解析】

1. 我国南方各省现场治疗经验表明,首剂青霉素应用后18%～70%的患者出现赫氏反应而加重病情,甚至诱发大出血而死亡。因此,青霉素的起始剂量要小。美国建议儿童用量开始为每日200 U/kg,逐渐加至25万U/kg,分4～6次肌内注射。国外也有报道,首剂应用大剂量青霉素缓慢静脉滴注,虽然用量大,但因青霉素缓慢进入体内,引起赫氏反应少。

2. 为避免赫氏反应,对于重症患者,开始青霉素治疗时,可加用糖皮质激素,根据病情或口服泼尼松,或静脉滴注氢化可的松。

3. 青霉素作用位点是细菌的细胞壁,对L型钩端螺旋体无效。可应用甲硝唑代替青霉素治疗L型钩端螺旋体,可破坏钩端螺旋体DNA,减少钩端螺旋体病的后发症。

第三十四节　念珠菌病

念珠菌(亦称假丝酵母菌)病(candidiasis)是由白色念珠菌或其他念珠菌引起的急性、亚急性和慢性局部或全身的感染性疾病。主要侵犯皮肤、黏膜和内脏。白色念珠菌属条件致病菌,广泛存在于自然界,也可寄生于正常人的消化道、皮肤、黏膜等处。可感染任何年龄组包括胎儿与新生儿,大多继发感染于体内正常菌群失调或免疫功能低下者,如营养不良、慢性腹泻、长期应用广谱抗生素、免疫抑制剂、糖皮质激素的患儿。

【诊断标准】　部分引自2009年中华医学会儿科学分会《儿童侵袭性肺部真菌感染诊治指南》。

1. 宿主因素　① 基础疾病:早产儿,先天发育异常,重度营养不良,慢性疾病;② 原发性免疫缺陷病;③ 继发性免疫功能低下;④ 侵入性操作;⑤ 环境危险因素:接触真菌等。

2. 临床证据

(1) 皮肤念珠菌病：多见于皮肤皱褶处，表面糜烂，界限清晰，周围有散在的红色丘疹、疱疹。局部痛痒。

(2) 黏膜念珠菌病：① 鹅口疮：口腔黏膜有乳白色薄膜，边缘清楚，不易擦去。② 念珠菌性阴道炎：可见阴道黏膜红肿，分泌物增多呈稠厚凝胶状或豆渣状，外阴有痛痒感。

(3) 支气管肺念珠菌病：为支气管肺炎的各种症状和体征。起病慢，病程长，痰呈无色胶冻样。X线检查肺部病变呈融合实变。

(4) 消化道念珠菌病：① 念珠菌性食管炎、胃炎：可有吞咽痛和胸骨后灼痛，偶有呕血。② 念珠菌性肠炎：大便黄稀多泡沫，带黏液，可见豆腐渣样细块，有发酵气味。

(5) 泌尿道念珠菌病：全身性念珠菌病常有肾内病灶。轻者症状不明显，重者则有尿频、尿急、尿痛、血尿、肾功能改变等。

(6) 播散性念珠菌病：全身多系统感染，如脑膜炎、脑脓肿、骨髓炎、关节炎、心内膜炎、心包炎、肾小脓肿、肺炎、眼炎等。慢性者持续发热、肝脾大、腹痛。

(7) 念珠菌所致全身变态反应：① 念珠菌疹：表现为成群的无菌性水疱或丘疱疹，多见于手部。② 念珠菌其他过敏反应：表现为胃肠炎、结肠炎、过敏性鼻炎、哮喘、眼色素层膜炎等。

3. 微生物学证据

(1) 病灶组织、假膜、血液、胸水等渗液真菌培养阳性，1 周内出现乳白色光滑菌落，且菌落数超过 50%。

(2) 合格痰液、支气管肺泡灌洗液等标本直接镜检，查见念珠菌厚膜孢子及假菌丝，且培养阳性。

(3) 抗体凝集试验、沉淀反应检查，血清念珠菌抗体滴度升高。

(4) 应用酶气相色谱法、酶联免疫吸附测定法、基因诊断、流式细胞术或自动微生物鉴定系统等，检出念珠菌抗原或代谢产物。

(5) 病理组织检查中可发现念珠菌和有相应病理改变。

(6) 分子生物学方法检查可检出念珠菌 DNA 并鉴定菌种。

具有上述宿主因素和临床证据中任何一项或一项以上，同时具有微生物学证据中任何一项可确诊为念珠菌病。血液(1,3)-β-D 葡聚糖检测(G 试验)或半乳甘露聚糖检测(GM 试验)2 次阳性，对侵袭性真菌感染的诊断有重要价值。

【治疗方案】

(一) 一般治疗　加强护理，注意皮肤、黏膜清洁卫生。供给足够热量、营养，补充维生素。可输白蛋白，应用免疫调节剂如转移因子、胸腺素增强机体免疫力。停用诱发真菌感染的药物。

(二) 抗真菌治疗

1. 制霉菌素　多用于治疗胃肠道或局部念珠菌病。可口服或外用，也可二者

联合应用。新生儿每日 20 万～40 万 U，<2 岁 40 万～80 万 U，>2 岁 100 万～200 万 U，分 3～4 次饭前服用，疗程 7～10 日。不良反应轻，偶见恶心、呕吐、轻度腹泻。鹅口疮患儿用 2%碳酸氢钠溶液，在哺乳或进食前后涂口；10 万 U/ml 制霉菌素溶液，每日 3 次涂口。支气管肺念珠菌病可用多聚醛制霉菌素 5 万 U 加入生理盐水 2 ml 中雾化吸入，每日 3～4 次。

2. 咪唑类药物

(1) 氟康唑：用于治疗内脏型、播散性念珠菌病，可静脉和口服应用。治疗肺念珠菌病，疗程 6 周，对<2 周龄的患儿每日 12 mg/kg，每 3 日静脉滴注 1 次；2～4 周龄的患儿，剂量同上，每 2 日静脉滴注 1 次；>4 周龄的患儿，每日 6 mg/kg，每日 1 次静脉滴注。治疗消化道念珠菌病，首日剂量为 6 mg/kg，每日 1 次静脉滴注，以后每日 3 mg/kg 静脉滴注，疗程 2～4 周；治疗播散性念珠菌病，剂量为 12 mg/kg，每日 1 次静脉滴注，疗程 6 周，重症感染疗程需 8 周或更长。该药不良反应较少，偶可引起肝功能异常。肾功能不全者应酌情减量或慎用。

(2) 咪康唑：可口服或静脉滴注，静脉滴注剂量在 1 岁以上小儿为每日 20～40 mg/kg，每日 2 次静脉滴注，每次用量<15 mg/kg；口服初始剂量为每日 30～40 mg/kg，以后减为每日 10～20 mg/kg。可有发热、胃肠道反应、静脉炎。

(3) 伏立康唑：首日静脉滴注每次 6 mg/kg，每 12 小时给药 1 次，次日改为静脉滴注每次 4 mg/kg，每 12 小时给药 1 次，根据病情确定疗程。伏立康唑口服剂量，体重<40 kg 者每次 100 mg，每 12 小时给药 1 次；体重≥40 kg 者每次 200 mg，每 12 小时给药 1 次。

(4) 伊曲康唑：用于用于内脏型、播散性念珠菌病，每次 6 mg/kg 静脉滴注，开始 2 日每日 2 次，以后每日 1 次。病情轻者可口服，每日 6～8 mg/kg 分 2 次服用，不良反应少，可有胃肠道不良反应。

3. 曲古霉素　口服用于治疗胃肠道念珠菌病。每日 5 万～10 万 U，分 2 次口服。不良反应少，偶有呕吐、轻度腹泻。

4. 卡泊芬净　用于治疗内脏型、播散性念珠菌病。首日 3 mg/kg，以后每日 1～2 mg/kg静脉滴注，持续点滴时间为 1 小时。可用于新生儿。不良反应少，可有静脉炎、头痛、白细胞或血小板减少、皮疹等。

5. 大蒜素　口服用于治疗胃肠道念珠菌病。成人口服每次 20 mg 胶囊，每日 3 次。静脉用制剂每支 15 ml，加入葡萄糖盐水中滴注。成人每日 40～120 mg，小儿酌减，从小剂量开始，用于治疗内脏型念珠菌病，疗程根据病情而定。不良反应少。也可用新鲜大蒜汁加糖口服。

6. 两性霉素 B　抗真菌作用较强，用于治疗播散性念珠菌病及念珠菌败血症。每日从 0.1 mg/kg 开始静脉滴注，如无不良反应，逐渐增量至每日 0.5～1 mg/kg，用 5%葡萄糖稀释至浓度为 5～10 mg/100 ml 静脉滴注，每日 1 次，血培养阴性后改为隔日 1 次。每次滴注时间一般不得少于 6 小时。一般用4～12 周为 1 个疗程，总量<3 g。不良反应较大，有高热，胃肠道反应，肝、肾、心、造

血系统等损害，并可引起血栓性静脉炎等。两性霉素 B 脂质体每日 3～5 mg/kg 静脉滴注，不良反应少于两性霉素 B。

7. 氟胞嘧啶　主要用于播散性念珠菌病。因单独应用效果较差，且很快产生抗药性，常与两性霉素 B 合用，合用时两性霉素 B 剂量减少 1/3～1/2。可延缓念珠菌对后者的耐药性，并可获得协同作用。该药口服吸收良好。常规剂量每日 50～150 mg/kg，分 3～4 次服用。也可与氟康唑每日 3～6 mg/kg 或两性霉素 B 脂质体每日 1～3 mg/kg 联合用药。疗程 4～6 周。氟胞嘧啶不良反应较大，主要有骨髓抑制、消化道症状，肝、肾功能异常。

（三）其他治疗

1. 免疫治疗　应用转移因子、胸腺素、白介素-2 等可提高机体细胞免疫功能。

2. 微生态制剂　念珠菌肠炎患者须应用微生态制剂，如米雅 A、双歧三联活菌（培菲康）、整肠生、金双歧、乳酸菌素、乐托儿、宝乐安等。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗后注意观察皮疹、口腔黏膜白色斑块、咳嗽、肺部实变体征、肺部湿啰音、腹泻、大便性状与镜检、尿道刺激症状等改变。注意原有的脑膜炎、脑脓肿、骨髓炎、关节炎、心内膜炎、胃肠炎、结肠炎、过敏性鼻炎、哮喘、眼色素层膜炎等表现有无改善。

2. 随访　皮肤型或黏膜型念珠菌病如鹅口疮患者可在门诊治疗与随访，其他类型念珠菌病应住院治疗。治疗 1～2 周后皮肤黏膜体征消失，4～8 周内脏型念珠菌病的临床症状、体征和 X 线检查等病变消失，病原学检测阴性为治愈。

【治疗经验与解析】

1. 对于内脏型念珠菌病，病情较轻者或对氟康唑敏感者，首选氟康唑。对于病情较重者，如合并播散性念珠菌病，应用两性霉素 B 脂质体（需除外也蒙念珠菌和葡萄牙念珠菌），可联用氟胞嘧啶、卡泊芬净、伏立康唑或伊曲康唑。对于克柔念珠菌和光滑念珠菌感染，如无药物敏感试验条件，可首选卡泊芬净、伏立康唑、两性霉素 B 脂质体或伊曲康唑。

2. 抗真菌治疗的时间长短，因病情而定。对于肺部念珠菌病，一般有免疫功能低下，疗程为 6～8 周，甚至更长；一般治疗至临床表现消失，影像学显示病变消失。如果仅有念珠菌菌血症而无其他系统性感染或组织器官受侵害的证据，则不必治疗过长时间。半乳甘露聚糖恢复至正常水平并不能作为停止治疗标准，应结合临床症状、体征和影像变化综合判定。总之，治疗应个体化，剂量及疗程依感染类型、机体免疫力及治疗反应程度而定。

3. 两性霉素 B 和氟胞嘧啶不良反应较大，可引起肝、肾、心、造血系统等损害，血栓性静脉炎等，儿童慎用，应用时应定期检查肝、肾功能及血、尿常规。许多抗真菌药物的说明书上，多注明"尚无用于儿童的资料，除非用药益处大于潜在危

险，不得用于儿童”。因此，应向家长事先告知可能发生的不良反应，以取得家长的同意与认可，然后再应用。

第三十五节　隐球菌病

隐球菌病(cryptococcosis)是由新型隐球菌感染所引起的亚急性或慢性肉芽肿性深部真菌病，主要侵犯中枢神经系统，亦可累及肺部、皮肤、骨髓、关节和其他脏器。新型隐球菌广泛存在于自然界，干燥的鸽子粪是主要传染源，经呼吸道吸入，引起肺部感染，继而播散至全身，最易波及的是中枢神经系统。本病可发生于任何年龄，多见于10岁以上儿童，免疫功能低下者对本病易感，婴幼儿少见。

【诊断标准】　部分引自2009年中华医学会儿科学分会《儿童侵袭性肺部真菌感染诊治指南》。

1. 宿主因素　① 基础疾病：早产儿，先天发育异常，重度营养不良，慢性疾病；② 原发性免疫缺陷病；③ 继发性免疫功能低下；④ 侵入性操作；⑤ 环境危险因素：接触真菌等。

2. 临床证据

(1) 隐球菌脑膜炎：① 起病缓慢，间歇性头痛日渐加重后呈持续性，恶心，呕吐，头昏，晕眩，发热，多数有脑膜刺激征，部分患者有脑神经损害表现及意识改变。② 脑脊液外观微混，压力增高，白细胞总数多为$(50\sim500)\times10^6/L$，早期以中性粒细胞为主，以后以淋巴细胞为主，蛋白常大于2 g/L，糖和氯化物降低。

(2) 肺隐球菌病：① 可无症状或症状轻微，可有低热、轻咳、黏液痰，偶有咯血、盗汗、胸痛、乏力及体重下降等。② X线：免疫功能低下者多为单侧或双侧斑片状或大片状实变，免疫功能正常者多为单发或多发胸膜下结节状阴影。

(3) 皮肤黏膜隐球菌病：① 面部痤疮性皮疹、结节，随病变扩大而中心坏死，形成溃疡，有胶质样灰白色渗出物覆盖。也可发生于口腔黏膜上。② 症状轻微，病程长。

(4) 播散型隐球菌病：① 有寒战、发热、谵语、昏迷等败血症表现。② 肾脏、骨骼、脑脊膜、肝、脾、肾上腺、心内膜等炎症表现。

3. 微生物学证据

(1) 脑脊液、合格痰液、支气管肺泡灌洗液、胸水、血液、水疱液等体液、活体标本直接镜检墨汁染色，或培养发现新生隐球菌。

(2) 免疫学方法在血液、支气管肺泡灌洗液或脑脊液中检出隐球菌荚膜多糖抗原。

(3) 分子生物学方法检出隐球菌DNA。

具有上述宿主因素和临床证据中任何一项或一项以上[第(3)项不单独存在]，同时具有微生物学证据中任何一项可确诊为隐球菌病。血液(1,3)-β-D葡聚糖检测或半乳甘露聚糖检测2次阳性，对侵袭性真菌感染的诊断有重要价值。

【治疗方案】

（一）一般治疗　卧床休息。免疫功能低下者注意清洁卫生、消毒隔离、加强营养，同时给予免疫调节剂或输白蛋白的支持疗法。

（二）抗真菌治疗

1. 氟康唑　首日剂量 12 mg/kg 静脉滴注，以后维持剂量为每日 6 mg/kg 静脉滴注，现多主张与两性霉素 B 合用治疗隐球菌脑膜炎，能更快地使脑脊液转阴，合用的疗程 8～14 周。长期口服氟康唑用于维持治疗，以防复发。

2. 伊曲康唑　不易通过血脑屏障进入脑脊液，但在脑组织中有较高浓度。现多主张与两性霉素 B 合用治疗隐球菌脑膜炎。每次 6 mg/kg 静脉滴注，开始 2 日每日 2 次，以后每日 1 次。病情轻者可口服，每日 6～8 mg/kg，不良反应少，可有胃肠道不良反应、皮疹、肝功能轻度损害。

3. 伏立康唑　首日静脉滴注每次 6 mg/kg，每 12 小时给药 1 次，次日改为静脉滴注每次 4 mg/kg，每 12 小时给药 1 次。

4. 两性霉素 B　① 静脉滴注，用于中枢神经系统或其他内脏隐球菌病。剂量、用法等参见“念珠菌病”一节。疗程 6～14 周。也可用两性霉素 B 脂质体，每日 3～5 mg/kg，每日 1 次静脉滴注，用 6～14 周。② 椎管内注射，限于治疗隐球菌性脑膜炎或静脉滴注失败的病例。儿童鞘内注射，首次 0.025 mg 溶于注射用水 0.5～1 ml 中，并加入地塞米松 1～2 mg，再用脑脊液反复稀释后缓慢注入，以后每次增加 0.025 mg，至每次 0.5 mg 为止，隔日 1 次或每周 2 次，疗程一般约 30 次。③ 局部用药，关节、胸腔内用 5～10 mg，皮损处用 25 mg，隔日 1 次。肺部感染可雾化吸入，每次 5～10 mg，溶于 100 ml 注射用水中，每 6 小时 1 次。

5. 氟胞嘧啶　每日 50～150 mg/kg，分 3～4 次口服，疗程 8～14 周。不主张单独用药，多与两性霉素 B 联合应用，合用时两性霉素 B 剂量减少 1/3～1/2。参见“念珠菌病”一节。

6. 其他　如克霉唑、球红霉素、大蒜素等治疗隐球菌感染均已有报道，但疗效均不如两性霉素 B+氟胞嘧啶。一般不单独应用。咪康唑可用于椎管内注射，每日 1 次 10～20 mg，用 7 日。

（三）其他治疗

1. 对症处理　隐球菌脑膜炎颅内高压时应用甘露醇脱水，纠正水电解质紊乱。

2. 免疫治疗　应用白介素-2、粒细胞集落刺激因子使免疫功能增强，促进痊愈。

3. 手术治疗　对局限性皮肤、肺、骨隐球菌病及脑部隐球菌肉芽肿等可采用手术切除。腰椎椎管置管持续引流脑脊液、侧脑室引流、脑室腹腔分流术等用于降低颅内压，增进疗效。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗后注意观察皮疹、皮肤结节、咳嗽、肺部实变体征、肺部湿啰音、头痛、脑膜刺激征等改变。注意肾区叩击痛、骨骼压痛、肝脾大、心内膜炎的表现。复查X线胸片、脑脊液。

2. 预后与随访　皮肤、肺隐球菌病预后良好。隐球菌性脑膜炎经适当治疗后病死率为25%～30%,存活者的复发率为20%～25%。近40%的患儿留有后遗症,如脑积水、失明,部分有脑功能的改变导致智力低下等。少数患儿病程可迁延数年之久。艾滋病患儿并发隐球菌性脑膜炎时预后极差。4～8周临床症状和体征消失,脑脊液2～3个月后正常为好转。随访5年无复发为治愈。出院后仍须定期随访复查。一般应每年复查1次,共5年。半乳甘露聚糖恢复至正常水平并不能作为停止治疗标准,应结合临床症状、体征和影像变化综合判定。

【治疗经验与解析】

1. 两性霉素B与两性霉素B脂质体剂量不易通过血脑屏障,用于治疗隐球菌脑膜炎时须加鞘内注射。两性霉素B每次静脉滴注时间应大于6小时,滴速过快可引起抽搐、心室颤动、血压下降、过敏反应。多数患者在静脉滴注时可有发热、呕吐、静脉炎。静脉滴注前半小时可应用异丙嗪与氯丙嗪肌内注射,在静脉滴注液体中加地塞米松5 mg,可减少毒性反应。注射部位先从四肢远端小静脉开始,如出现静脉炎再选用四肢近端静脉。两性霉素B对肝、肾、造血系统有毒性,可引起低血钾,用药期间每3～7日检查血、尿常规与肝肾功能、血钾。如有异常可停药,停药3～7日可恢复正常。

2. 根据国内外报道,大多将隐球菌性脑膜炎的治疗分为3个阶段,即诱导期治疗2周、清除期治疗8～12周与维持期治疗6～12个月。诱导期治疗对于隐球菌脑膜炎患者的预后极为重要,使脑脊液在最初的2周内培养转阴是治疗的重要目标。氟康唑或氟胞嘧啶易通过血脑屏障,应用二者之一与两性霉素B合用治疗隐球菌脑膜炎,能更快地使脑脊液转阴。诱导期治疗中,常规的做法是联合应用两性霉素B+氟胞嘧啶,此联合用药有利于脑脊液快速达到无菌,其疗效优于两性霉素B+氟康唑。清除期治疗阶段继续用上述治疗。氟康唑用于维持期治疗。两性霉素B由于不良反应明显,需要从小剂量开始使用,逐渐增加至治疗量,由于在脑脊液中的浓度低,在治疗初期脑脊液中的浓度远达不到有效治疗浓度,这对控制感染和改善患者预后极为不利。因此,近年来主张在诱导期治疗的2周中,联合应用两性霉素B+氟胞嘧啶+伏立康唑(或伊曲康唑、泊沙康唑),然后清除期治疗中应用两性霉素B+氟胞嘧啶,氟康唑用于维持期治疗。这一方案疗效优于两联的诱导期治疗。卡泊芬净对隐球菌无效,不宜选用。

第三十六节　曲菌病

曲菌病(aspergillosis)是由曲菌属真菌引起的局部或全身的感染性疾病。本

病以烟曲菌感染最常见，黄曲菌次之。本病好侵犯肺部，也可累及皮肤、外耳道、鼻窦、脑、骨骼及内脏器官，产生急性炎症和慢性肉芽肿改变。严重者导致全身播散，甚至死亡。曲菌属于丝状真菌，为条件致病菌，广泛存在于自然界，也寄生于正常人的皮肤及上呼吸道，当机体免疫力低下时由呼吸道吸入，引起肺部病变，并由此入血，播散至全身形成全身性曲菌病。

【诊断标准】　部分引自2009年中华医学会儿科学分会《儿童侵袭性肺部真菌感染诊治指南》。

1. 宿主因素　① 基础疾病：早产儿，先天发育异常，重度营养不良，慢性疾病；② 原发性免疫缺陷病；③ 继发性免疫功能低下；④ 侵入性操作；⑤ 环境危险因素：接触真菌等。

2. 临床证据

(1) 侵袭性肺曲菌病：① 多发生于慢性肺疾病的基础上。② 急性期有高热或不规则发热、咳嗽、气促、胸痛、咳绿色脓性痰；慢性者病程较长，反复低热、咳嗽、咯血等，黏液脓痰含有绿色颗粒。③ X线检查急性期可见胸膜下结节状实变影或楔形实变影、团块状阴影，病灶周围可有晕轮征，数日后可形成空洞，其中有圆形曲菌球，形成新月形空气征。侵袭性支气管感染为沿支气管分布的结节阴影、树芽征和细支气管壁增厚。

(2) 播散性曲菌病：① 发病急剧，进展迅速，高热、咳嗽、胸痛、心动过速、心律失常、烦躁，易并发感染性休克，常于数日内死亡。② 有中枢神经系统、肾、肝、心内膜、心包等炎症表现。

(3) 变态反应性曲菌病：过敏体质患儿吸入大量曲菌孢子后，数小时内可发生剧烈咳嗽、哮喘、低热、咳出黏稠痰、一过性痰及血液中嗜酸粒细胞增多、血清总IgE及特异性IgE增高。

(4) 脑曲菌病：发热、头痛、呕吐、脑膜刺激征、偏瘫等。脑脊液真菌培养可有曲菌生长。

(5) 局限性曲菌病：外耳道、鼻窦、眼、指甲沟均可直接受到曲菌的侵袭，可出现相应的症状。

3. 微生物学证据

(1) 合格痰液、支气管肺泡灌洗液、血液、患处标本镜检发现曲菌菌丝或孢子。

(2) 合格痰液、支气管肺泡灌洗液、血液、骨髓、脑脊液及局部损伤组织培养曲菌阳性，且多次培养出同一菌种。

(3) 病理组织检查发现排列呈放射状分隔菌丝，粗细均匀，成45°锐角分支。

(4) 免疫学检查血清曲菌抗原和(或)抗体检测阳性。

(5) 用分子生物学方法测定曲菌特异性DNA片段阳性。

具有上述宿主因素和临床证据中任何一项或一项以上，同时具有微生物学证据中任何一项可确诊为曲菌病。血液(1,3)-β-D葡聚糖检测或半乳甘露聚糖检测2次阳性，对侵袭性真菌感染的诊断有重要价值。

【治疗方案】

（一）一般治疗　加强护理，充分供给热量、营养，补充维生素，积极治疗原发病，去除诱发因素。必要时辅以支持疗法，输白蛋白。

（二）抗真菌治疗

1. 伏立康唑　是治疗肺和播散性曲菌病的首选药物，首日静脉滴注6 mg/kg，每12小时给药1次，次日改为静脉滴注4 mg/kg，每12小时给药1次。维持量为口服4 mg/kg，每12小时给药1次。疗程根据病情而定，一般不短于6～12周。

2. 卡泊芬净　首日3 mg/kg，以后每日1～2 mg/kg静脉滴注，持续点滴时间为1小时。可用于新生儿。不良反应少，可有静脉炎、头痛、白细胞或血小板减少、皮疹等。

3. 伊曲康唑　首次6 mg/kg，静脉滴注，每12小时1次用2日，以后每日1次用12日，再每日2次口服用9周，口服剂量每日6～8 mg/kg。该药主要不良反应有胃肠道不适、皮疹、可逆性肝功能损害等。对于暴发性肺曲菌病，可与两性霉素B联合应用。

4. 制霉菌素　肺曲菌病可用制霉菌素100万U溶于10%丙二醇200 ml中雾化吸入，每日1次，用1个月。或用多聚醛制霉菌素10万U溶于生理盐水中雾化吸入或支气管灌注，并口服制霉菌素。对外耳道、皮肤、指甲曲菌病可用硼酸将局部洗净，涂以制霉菌素软膏或咪康唑霜等。

5. 两性霉素B　首日每日0.1 mg/kg静脉滴注，逐渐增加至每日0.5～1 mg/kg。由于不良反应较大，现已少用。两性霉素B脂质体毒性较小，疗效高于两性霉素B，许多对两性霉素B治疗失败或不能耐受两性霉素B的重症曲菌病患儿，采用本药仍能成功地治疗，每日剂量3～5 mg/kg。两性霉素B气雾剂加伊曲康唑联合治疗肺曲菌病有效。

（三）对症治疗　变态反应性曲菌病并不需要抗真菌治疗，只需对症处理，脱离接触过敏源，给予泼尼松每日0.5 mg/kg口服，效果较满意，若合并应用伊曲康唑或氟康唑可减少泼尼松用量。继发性细菌感染时，可加用抗生素治疗。哮喘症状一般于2～3日消退，其他症状及肺部浸润也可在数周内恢复。

（四）免疫治疗

1. γ干扰素每次0.05 mg/m^2，每周肌内注射3次，共8～10次，可明显减少体内曲菌的数目与严重并发症，作为非粒细胞缺乏的免疫缺陷患者的辅助治疗。

2. 白介素-2、粒细胞-单核细胞集落刺激因子等和两性霉素B联用，对提高机体免疫力、清除肺内曲菌有显著效果。

（五）手术治疗　抗真菌治疗无效或复发、肺部病变局限时，可应用手术治疗以完全切除病灶。对肺曲菌球、脑曲菌肉芽肿、鼻窦曲菌肉芽肿等可行手术切除。致命性咯血或病变靠近大血管者，外科清除病灶可能是唯一的措施。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中注意观察体温、咳嗽、气喘、胸痛、咳痰、咯血、乏力、头痛、呕吐等症状有无好转。注意肺部湿啰音、脑膜刺激征、肢体运动障碍、心律失常、外耳道红肿等表现的变化。抗真菌疗效评价包括连续的临床评价、影像学评价。胸部CT检查的频率应个体化，视肺部炎症浸润速度而定。连续血清半乳甘露聚糖测定在治疗评价中有应用前景，半乳甘露聚糖持续升高提示预后不良。

2. 治愈标准　本病治疗成功率差异很大，变态反应性及局限性曲菌病1～3周症状消失为治愈。免疫功能低下并发严重曲菌病患儿的疗程及疗效判断标准难定，推荐疗程5～12个月，总有效率为78%～80%。

3. 预后　依临床类型而异，变态反应性、局限性曲菌病预后良好，侵袭性、播散性曲菌病如不及时治疗病死率高达50%以上，免疫力受损者发生侵袭性曲菌病时，病死率更高。

【治疗经验与随访】

1. 目前对曲菌病的治疗中，首选伏立康唑，疗效优于两性霉素B，儿童耐受性好，可提高患儿生存率。血浆浓度达到2.05 mg/L，可取得良好治疗反应，儿童口服剂量可根据血浆浓度和器官功能状态加以调整。卡泊芬净、米卡芬净、泊沙康唑、伊曲康唑、两性霉素B脂质体、制霉菌素脂质体对于曲菌病也有良好疗效，可作为备选药物。曲菌对5-氟胞嘧啶、酮康唑、氟康唑耐药，疗效差，不宜使用。在联合用药方面，棘白菌素类(卡泊芬净、米卡芬净、阿尼多芬净)联合伏立康唑的疗效优于单用伏立康唑，可显著提高存活率，并降低病死率。两性霉素B联合棘白菌素类的疗效疗效优于单用两性霉素B。伏立康唑联合两性霉素B对复发性曲菌病的有效率也显著提高，联合治疗还可降低患者的死亡风险。对原有基础疾病、免疫力受损的患者须应用免疫调节剂提高免疫力，促进痊愈。

2. 对于暴发性肺曲菌病，可用两性霉素B与伊曲康唑联合治疗。本文所引用的伊曲康唑静脉滴注-口服序贯疗法是一项国际多中心试验治疗成人血液恶性肿瘤或艾滋病伴肺曲菌病的方法。对原有基础疾病、免疫力受损的患者须应用免疫调节剂提高免疫力，促进痊愈。

第三十七节　蛔虫病

蛔虫病(ascariasis)是蛔虫寄生在人体内所引起的寄生虫病。蛔虫病患者是主要的传染源。感染性虫卵污染水、土壤、手或各种食物后经口吞入是主要的感染途径；虫卵亦可随飞扬的灰尘被吸入咽下。本病的发病率农村高于城市，儿童高于成人。



【诊断标准】

1. 临床表现

(1) 脐周不固定部位的阵发性腹痛，不剧烈，不定时，喜按揉；或有食欲不振、

多食易饥、异食癖、恶心呕吐；有时可出现烦躁或委靡、磨牙、易惊等。严重时可造成小儿营养不良，影响生长发育。外周血嗜酸细胞增多。

(2) 并发胆道蛔虫症时，有右上腹阵发性剧烈绞痛，右上腹可有局限性压痛。并发蛔虫性肠梗阻时有阵发性脐周或右下腹绞痛，腹部X线检查有气液平。并发蛔虫性肺炎时，有咳嗽、咳痰，可有血丝痰、气喘。并发蛔虫性阑尾炎、肝脓肿时，可出现相应器官的表现。

2. 辅助检查 ① 粪便查到蛔虫卵；② 有粪便排蛔虫或吐蛔虫史；③ 痰中找到蛔蚴；④ 十二指肠胆汁引流液找到蛔虫卵；⑤ B超检查发现胆道中蛔虫样物。

具有上述临床表现之一项或多项，又具有辅助检查之一项即可确诊。

【治疗方案】

(一) 驱虫治疗

1. 甲苯达唑(安乐士) 为广谱驱肠虫药，驱蛔虫剂量不分年龄、体重，均为200 mg顿服，或100 mg每日2次连用3日。复方甲苯达唑片(速效肠虫净)每片含甲苯达唑100 mg、左旋咪唑25 mg，>4岁儿童驱蛔虫时一次顿服2片。服药期间不忌饮食。

2. 阿苯达唑(肠虫清) 大于2岁小儿200～400 mg顿服，小于2岁者禁用。

3. 枸橼酸哌嗪(驱蛔灵) 每日100～150 mg/kg，每日最大量<3 g，睡前顿服，服2日。适用于有并发症的患儿。

4. 左旋咪唑 2 mg/kg，睡前1次顿服，必要时1周后重复1次。

(二) 手术治疗 对完全性蛔虫性肠梗阻、肠穿孔、蛔虫性阑尾炎、腹膜炎应及时手术治疗。

(三) 并发症治疗

1. 胆道蛔虫病 内科治疗为主，原则为解痉止痛、驱虫、控制感染。解痉止痛可用山莨菪碱，每次0.1～0.3 mg/kg，每6～8小时1次肌内注射；或用阿托品，每次0.01～0.03 mg/kg，每6～8小时1次肌内注射。维生素K_3或硫酸镁也有止痉作用，可用维生素K_3 4～8 mg肌内注射或50%硫酸镁每次每岁1～2 ml口服。如上述药物仍未止痛，可肌内注射氯丙嗪，每次0.5～1 mg/kg，每6～8小时1次。驱虫可用枸橼酸哌嗪(驱蛔灵)或左旋咪唑。并发感染时应尽早使用抗生素控制感染，如头孢哌酮、氨苄西林、哌拉西林、甲硝唑等。严重肝胆系统感染并发中毒性休克，或蛔虫性肝脓肿时可考虑外科手术治疗。

2. 蛔虫性肠梗阻 不完全性肠梗阻可采用禁食、胃肠减压、输液、解痉、止痛等内科治疗，腹痛缓解后可予驱虫治疗。完全性肠梗阻时应及时手术治疗。

3. 蛔虫性肺炎 可用抗组胺药物、氨茶碱。严重者出现呼吸困难、发绀时须吸氧，应用糖皮质激素如地塞米松3～5日。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容 治疗后观察腹痛、食欲不振、多食易饥、异食癖、恶心呕吐等症

状是否消失。注意原有的并发症如蛔虫性肠梗阻、胆道蛔虫症、胰腺炎、蛔虫性阑尾炎、急性腹膜炎、蛔虫性肺炎等表现是否缓解。

2. 预后　无并发症者预后较好。有并发症者预后取决于疾病严重情况。

【治疗经验与随访】

1. 部分患者服用甲苯达唑、阿苯达唑后出现激惹蛔虫的作用，腹痛加重，故在腹痛时或胆绞痛时慎用或不用。枸橼酸哌嗪与左旋咪唑均使虫体麻痹，无激惹蛔虫的作用，故可在腹痛时或胆绞痛时应用。

2. 在胆道蛔虫症时，由于蛔虫"遇酸则安"，可给予食醋 15～30 ml 口服。氯丙嗪应用后如止痛效果不满意，必要时可应用哌替啶，每次 1～2 mg/kg，肌内注射。胆道蛔虫症并发感染时多为大肠埃希菌感染，应用在胆道浓度高的抗生素如氨苄西林、哌拉西林或头孢哌酮等，如疑有耐药菌感染，可应用哌拉西林/他唑巴坦或头孢哌酮/舒巴坦。

3. 治疗后应嘱家长加强预防，防止再次感染。注意患儿与家庭成员饮食卫生和个人卫生，保持手的清洁，饭前便后洗手，勤剪指甲，教育小儿不吸吮手指，不随地大小便，水果应削皮后再吃。农村家庭做好粪便管理，施肥用粪便须经无害处理。

第三十八节　蛲虫病

蛲虫病(enterobiasis)是由于蛲虫(蠕形住肠线虫)引起的儿童肠道寄生虫病。成虫寄生在人体的盲肠、阑尾、结肠、直肠和回肠下段，交配后雌虫于夜间爬出肛门，在肛周、会阴部皮肤皱褶处排卵，引起肛门周围和会阴部瘙痒，睡眠不安。蛲虫患者是唯一的传染源，感染方式主要通过肛门—手—口直接感染和人群之间接触感染，可经手、衣裤、被褥或玩具、食物吞食或随空气吸入等方式传播。在肛周孵育的幼虫可再爬回肛门、女童尿道、阴道内而发生逆行感染。

【诊断标准】

1. 临床表现

(1) 夜间肛周及会阴瘙痒、烦躁不安、睡眠不宁、反复哭闹或夜惊。

(2) 女童尿急、尿频或遗尿而尿常规检查无异常，或不明原因的会阴充血糜烂。

(3) 不明原因的食欲减退、恶心、腹胀、腹泻、腹部隐痛。

2. 病原学检查　① 夜间患儿入睡后 1～3 小时在肛周皮肤皱褶处发现白色小线虫；② 透明胶纸法或棉签拭子法，在清晨于肛周皮肤皱褶处黏取后，在显微镜下发现蛲虫卵；③ 偶尔在粪便中可看到蛲虫成虫。

具有上述临床表现之一和病原学检查中任何一项，可确诊为本病。

【治疗方案】

（一）驱虫治疗

1. 甲苯达唑　剂量和服法与驱蛔虫治疗相同，2 周后重复 1 次。

2. 阿苯达唑　剂量和服法与驱蛔虫治疗相同。

3. 噻嘧啶　剂量为 10 mg/kg（基质），最大量<1 g，顿服，2 周后重复 1 次。

4. 复方阿苯达唑　1.5 片顿服，2 周后重复 1 次。

（二）外用药治疗　每晚睡前清洗会阴和肛周，局部涂擦蛲虫软膏（含百部浸膏与甲紫）、氧化氨基汞（白降汞）软膏或氧化锌软膏，可杀虫止痒；或用噻嘧啶栓剂塞肛，连用 3～5 日，有同样效果。

（三）手术治疗　蛲虫病发生阑尾炎、腹膜炎时可手术治疗。

（四）并发症治疗　继发尿道炎者，可应用抗生素治疗，或根据尿培养及药敏试验结果选择抗生素口服或静脉滴注。继发外阴阴道炎者，应保持外阴清洁、干燥，可口服抗生素，或外用抗生素溶液，有小阴唇粘连者外用雌激素软膏。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗后观察肛周及会阴瘙痒是否消失，尿道炎等表现是否消失。

2. 预后　本病预后良好，如无重复感染，不治亦可自愈。驱虫治疗后治愈率可达 100%，治疗后小儿肛周及会阴瘙痒消失、病原学检查阴性为痊愈。

【治疗经验与解析】

1. 外用蛲虫软膏时，可将软膏通过细管挤入肛门少许，可增强止痒效果，减少自身感染的发生。

2. 蛲虫成虫的寿命为 1 个月，如不重复感染，不治疗也可自愈。应嘱家长避免患儿用手搔抓肛门，防止将虫卵带入口中，以减少自身感染。应给婴幼儿穿满裆裤，不穿开裆裤。

3. 本病是幼儿期的常见病，属自限性疾病，应强调以预防为主，防止相互感染和自身反复感染。应嘱家长搞好家庭的环境卫生，培养患儿良好的卫生习惯，如饭前、便后洗手，不吸吮手指，勤剪指甲，勤换内衣裤，婴幼儿尽早穿满裆裤，玩具、用具、被褥要经常清洗和消毒。家庭中如有患者也应同时治疗。

第三十九节　钩虫病

钩虫病（ancylostomiasis）主要是十二指肠钩虫和美洲钩虫寄生于人体所引起的寄生虫病。临床以贫血、营养不良、胃肠功能紊乱为主要表现，轻者可无任何临床症状，称为“钩虫感染”。钩虫病患者为主要的传染源，皮肤接触污染的土壤为主要感染途径。进食污染的食物也是感染途径之一。该病多见于南方农村，以淮河、黄河以南地区为主。

【诊断标准】

1. 在钩虫流行地区有下列临床表现　① 皮肤出现局部瘙痒性小红疹、匍行丘疹或小疱疹；② 咳嗽、气喘、发热、痰中带血及外周血嗜酸细胞增多；③ 不明原因的小细胞低色素性贫血、营养不良、生长发育迟缓；④ 不明原因的食欲不振或多食易饥、腹胀、腹部不适等胃肠功能紊乱、异食癖；⑤ 大便隐血试验阳性。

2. 病原学检查　① 粪便饱和盐水漂浮法等检出钩虫卵；② 咳嗽时痰中找到钩蚴；③ 粪便钩蚴培养阳性。

凡具有上述临床表现中任何一项，同时具有病原学检查中任何一项，可确诊为本病。

【治疗方案】

（一）一般治疗　加强营养，注意补充蛋白质、维生素 C。对有严重贫血的患儿或婴、幼患儿，应先纠正贫血而后驱虫。

（二）驱虫治疗

1. 甲苯达唑　每次 100 mg，每日 2 次，连服 3～4 日；如需重复，可于 3 周后进行。

2. 阿苯达唑　<12 岁小儿每次 200 mg 顿服，10 日后可重复 1 次；<2 岁小儿不用。

3. 噻嘧啶　10 mg/kg(基质)，睡前顿服，连用 3 日。

4. 氟苯达唑　每次 5 mg/kg，每日 1 次，连用 3 日。

5. 三苯双咪　每次 5～8 mg/kg，每日 1 次，连用 3 日。

（三）钩蚴性皮炎的治疗

1. 局部用药　外涂噻苯达唑药膏，或 2%～4%碘液，或左旋咪唑涂布剂，或氧化锌软膏，或 15%甲苯达唑软膏，或 5%硫黄炉甘石洗剂外用，每日 3 次，用 2～3 日。

2. 皮肤透热法　将手足皮肤发痒的部位浸入 50℃以上热水中，持续 30 分钟左右，或用热毛巾(50℃左右)局部湿敷，每半分钟换 1 次，连续 30 分钟即可杀死蚴虫。

（四）并发症治疗　合并贫血者，纠正贫血的治疗详见“营养性缺铁性贫血”一节。铁剂治疗至血红蛋白正常后 6～8 周再停用。应在两餐之间口服铁剂，从小剂量开始，如无消化道等不良反应，在 1～2 日内加至足量。同时服用维生素 C。对有严重贫血的患儿，应治疗贫血至血红蛋白>80 g/L 后再驱虫。并发严重贫血或已出现贫血性心脏病合并心力衰竭时可少量多次输血，每次 5～10 ml/kg，速度宜慢，加强利尿，慎用强心药物。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗后观察大便隐血试验是否转阴，皮肤、消化道或呼吸道症状有无改善，缺铁性贫血有无纠正。贫血性心脏病合并心力衰竭者观察心功能是

否好转。

2. 预后　驱虫治疗治愈率在85%～95%之间，尤以三苯双咪为佳。本病预后良好，经纠正贫血及驱虫治疗后可治愈。治疗后症状消失、贫血纠正、生长发育正常、病原学检查阴性为痊愈。

【治疗经验与解析】

1. 三苯双咪是我国自行合成的新型驱蠕虫药，对钩虫病的疗效明显优于甲苯达唑、阿苯达唑，不良反应轻微，如当地有该药时应作为首选。

2. 在流行地区应加强预防工作，嘱家长教育小儿不要随地大便，尽量避免赤脚玩耍，减少手脚与土壤的接触机会，生食的蔬菜瓜果要洗净，避免食物被钩蚴污染，加强饮食卫生，加强粪便无害化处理。对有贫血的患儿，多给予含铁丰富的食物，如动物血、肝脏、鸡蛋、豆制品等。

第四十节　绦虫病

绦虫病(taeniasis)主要是由猪带绦虫和牛带绦虫寄生于人小肠而引起的寄生虫病。绦虫虫卵或孕节随人粪便排出体外，当虫卵被猪、牛等中间宿主吞食后，卵内的六钩蚴虫在其小肠内逸出，在肌肉组织中发育为囊尾蚴，这种含有囊尾蚴的肉(俗称"米猪肉")未经煮熟而被人摄食后，即在人小肠中发育为成虫而致绦虫病。人吞食的猪带绦虫虫卵或孕节后，在人体内发育成囊尾蚴即引起猪囊虫病，又称囊尾蚴病。根据囊尾蚴寄生的部位、数目和人体反应可分为皮下及肌肉囊虫病、眼囊虫病和脑囊虫病。

【诊断标准】

1. 绦虫病临床表现

(1) 有生食或进食半生的牛、猪肉史。

(2) 上腹部或脐周隐痛，进食后缓解。可有恶心、呕吐、腹泻、便秘、食欲不振或亢进、体重减轻。多虫感染时可引起肠梗阻。

(3) 大便中排出白色的成虫节片或粪便中检出虫卵。

2. 猪囊虫病临床表现

(1) 皮下及肌肉囊虫病：皮下圆形或卵圆形黄豆大或蚕豆大结节，硬而有弹性，无压痛，稍隆起或不隆起于皮肤表面，无炎症反应，分批出现，可自行消失与再现。蚴虫死后发生钙化，X线可见钙化阴影。

(2) 脑囊虫病：可无症状，或癫痫发作，或头痛、呕吐、颈强直、耳鸣、视力或听力障碍，或截瘫、痴呆，可有精神症状。一般不发热。头颅CT可见散在小圆形或卵圆形低密度灶或钙化灶，增强后可见结节状强化或环状灶，脑室扩大。脑脊液压力或细胞数增多。

(3) 眼囊虫病：常为单眼的眶周疼痛、视力障碍，重者可致失明。

3. 病原学检查

(1) 皮下结节病理检查见到囊尾蚴。

(2) 患者血清、脑脊液进行免疫学检查检出囊尾蚴抗体或抗原。

(3) 粪便检查虫卵阳性。

具有上述绦虫病临床表现可诊断为绦虫病。具有猪囊虫病临床表现中之一项和病原学检查中之一项可确诊为猪囊虫病。

【治疗方案】

(一) 驱虫治疗

1. 阿苯达唑(肠虫清) 治疗牛带绦虫病时用量为每日 400 mg,连用 3 日。治疗猪带绦虫病和猪囊虫病时用量为每日 15～20 mg/kg,分 2 次服用,10 日为 1 个疗程,停药 15～20 日后可开始第 2 个疗程,一般需要 2～3 个疗程。

2. 吡喹酮 治疗囊虫病及绦虫病均有效,驱牛带绦虫的剂量为 10～15 mg/kg,顿服。治疗皮下及肌肉囊虫病时用量为每日 30 mg/kg,分 3 次服用,连用 4 日。治疗脑囊虫病时用量为每日 20 mg/kg,分 3 次服用,连用 9 日。

3. 氯硝柳胺(灭绦灵) 治疗牛带绦虫病时,＜2 岁小儿剂量为每日 0.5 g,2～6 岁每日 1 g,＞6 岁每日 2 g,均分 2 次空腹服,间隔 1 小时,服后 2 小时服泻药硫酸镁。

4. 槟榔与南瓜子 驱猪带绦虫,35%槟榔煎剂 60～120 ml 清晨顿服,半小时后服泻药硫酸镁;驱牛带绦虫,先服炒熟去皮南瓜子 30～60 g,2 小时后服上述剂量的槟榔煎剂与硫酸镁。

5. 仙鹤草酚 对猪、牛带绦虫均有直接杀灭作用,剂量为 25 mg/kg,清晨空腹顿服,1.5 小时后服硫酸镁或酚酞致泻。服药期间,可忌食油类及饮酒。

6. 甲苯达唑 治疗牛带绦虫病时,每次 100 mg,每日 2 次,连用 3～4 日。

(二) 对症治疗 对脑囊虫病的对症治疗主要是应用脱水剂、糖皮质激素治疗脑水肿,抗惊厥剂治疗癫痫发作。治疗脑囊虫病时,使用吡喹酮或阿苯达唑治疗后 2～7 日,可因虫体大量死亡,释放异体蛋白引起过敏性休克及炎症性脑水肿,可应用糖皮质激素及对症处理。也可先预防性应用糖皮质激素、降颅内压后再驱虫治疗。

(三) 手术治疗 眼囊虫病不采用药物治疗,应手术治疗。对颅内,尤其脑室内单个囊腔可手术治疗。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容 治疗后观察腹痛、头痛、呕吐等表现有无缓解。驱虫治疗后应留 24 小时大便,寻找绦虫头节,找到头节说明治疗成功。如未找到头节应随访,症状消失、3～4 个月中无虫卵和节片排出为治愈。

2. 预后 脑囊虫病接受吡喹酮治疗的患者,约 50%达到临床治愈(症状消失、CT 扫描损害消失),其余患者有症状减轻,但对脑室及脊髓囊虫病患者无效或收效甚微。手术解除颅内高压,配合糖皮质激素治疗脑水肿可使吡喹酮治疗无效

的患者预后改善。

【治疗经验与解析】

1. 服氯硝柳胺(灭绦灵)时将药片充分咬碎后吞下，尽量少喝水以使药物在十二指肠上部达到较高浓度。该药对虫卵无效，有致六钩蚴虫感染的危险，不用于猪带绦虫病。

2. 治疗绦虫病时，服药后患儿坐在盛有温盐水的便盆上排便，以免虫体遇冷收缩而不能全部排出。不要用力拉扯虫体，以免虫体前段与头节留在肠道中。用过的温盐水须妥善处理，以免虫卵被动物吞食而扩散。

3. 治疗猪绦虫时应尽量预防呕吐，可口服小剂量氯丙嗪，以免妊娠节片因肠逆蠕动反流至十二指肠或胃，使虫卵内六钩蚴孵出，导致自身感染，造成囊虫病。

4. 猪带绦虫病的治疗首选槟榔煎剂或甲苯达唑，可驱出完整虫体，无致囊虫病危险。

5. 本病发病由不良饮食卫生习惯所致。应嘱家长购买经过管理部门检验过的猪、牛肉，不吃未煮熟的猪、牛肉，仔细清洗蔬菜与水果，区分生熟食品的砧板。加工生肉的器皿、刀砧要彻底洗净。在治疗患儿时，须向家长交代治疗中注意事项与药物的不良反应，以使家长配合治疗。

第四十一节　并殖吸虫病

并殖吸虫病(paragonimiasis)又称肺吸虫病，主要是由卫氏并殖吸虫、斯氏狸殖吸虫和四川并殖吸虫寄生人体所致的慢性地方性寄生虫病。本病多见于山区与丘陵地带，儿童及青少年发病率较高。并殖吸虫虫卵发育成毛蚴后，经第一中间宿主(淡水螺)、第二中间宿主(溪蟹或蝲蛄体)发育成为囊蚴，人食用未煮熟的溪蟹或蝲蛄或囊蚴污染的生水，经消化道感染而发病。卫氏并殖吸虫主要寄生在肺部并引起病变，还可侵袭脑、皮下和胸腹腔等多处部位并出现相应症状。斯氏狸殖吸虫侵入人体后大多停留在幼虫状态，肺部病变较轻，但多造成局部或全身性幼虫移行症。

【诊断标准】

1. 临床表现

(1) 在流行区曾生食或半生食过溪蟹或蝲蛄，或生饮溪水。

(2) 长期咳嗽、咳痰，痰多带血，可有铁锈色或褐色痰。痰液中发现较多嗜酸性粒细胞及夏科-雷登结晶。部分患者可有胸腔积液，出现胸闷、胸痛、呼吸困难，胸水多为草绿色或血性，含有较多嗜酸性粒细胞。X线检查可见肺部圆形、椭圆形、囊状、点状、条索状阴影，胸膜增厚，胸腔积液。

(3) 不固定、阵发性腹痛或右下腹痛，可扪及结节或肿块。腹泻或恶心呕吐，少数有血便。偶发急腹症、肝大、肝功能异常或形成肝脓肿或囊肿。腹水多为渗出液，草黄色或红色，含有较多嗜酸性粒细胞。

(4) 皮下结节或包块，多见于腹部至大腿之间。包块大小不一，触之为长条形，游走性强，常反复出现。边界不清，有轻度压痛。

(5) 头痛、呕吐、视盘水肿、发热、惊厥、脑膜刺激征等。头痛为阵发性剧痛，针刺或虫钻样痛，止痛、镇静剂无效，但能自行缓解。可出现瘫痪、感觉障碍、失语、偏盲、下肢无力，行走困难甚至截瘫。脑脊液压力增高，无色、微混或血性；细胞数增加，以嗜酸性粒细胞为主，蛋白质增高，糖和氯化物正常。头颅 X 线片、脑血管造影或头颅 CT、MRI 等检查阳性发现。

(6) 心包积液，量不定，为黄色或血性，多为渗出液，含有较多嗜酸性粒细胞。

(7) 眼球胀痛、眼球突出或眼周皮下组织结节，一般不影响视力，眼底正常。

2. 病原学检查

(1) 并殖吸虫成虫抗原皮内试验阳性并排除其他吸虫感染。

(2) 免疫学检测患者血清中或脑脊液中的特异性并殖吸虫抗体阳性(血清中抗体阳性须排除其他吸虫病)。

(3) 酶联免疫吸附试验检测并殖吸虫成虫抗原阳性。

(4) 痰、脑脊液、胸水、腹水或心包液中找到并殖吸虫虫卵。

(5) 皮下结节或包块活检可见嗜酸肉芽肿，有嗜酸性粒细胞，夏科-雷登结晶，亦可检出成虫、蚴虫或虫卵。

具有上述临床表现中一项或多项，同时具有病原学检查中任何一项，可确诊为本病。

【治疗方案】

(一) 一般治疗　患儿应卧床休息，尤其是急性期。加强营养，给予高热量、高蛋白、高维生素及低脂肪饮食，注意维持水、电解质平衡。对病情严重者，可酌情输免疫球蛋白以增强抵抗力。

(二) 驱虫治疗

1. 吡喹酮　对卫氏和斯氏肺吸虫病均有效。剂量为每日 50～75 mg/kg，分 3 次口服，连服 3 日。脑型患者和感染重者可间隔 1 周后重复 1 个疗程。吡喹酮可有头昏、恶心、呕吐、胸闷等不良反应，但一般轻微而短暂，不影响治疗，多不需要处理。

2. 硫氯酚　又名别丁，治疗剂量为每日 50 mg/kg，分 3 次口服，连服 10～15 日为 1 个疗程，或隔日 1 次，20～30 日为 1 个疗程。须重复 2～3 个疗程，每一疗程间隔 1～2 周。不良反应有胃肠道反应、头痛、头晕、过敏反应等，使用时应严密观察，有肝、肾功能不全者禁用此药。硫氯酚治疗过程中，有 0.4% 出现赫氏反应，表现为突然呼吸急促、发绀、血压下降、喉头水肿等过敏性休克表现，应迅速皮下注射 1∶1 000 肾上腺素 0.01 ml/kg，静脉推注或肌内注射地塞米松、异丙嗪等。

3. 阿苯达唑　治疗剂量为每日 10～15 mg/kg，连服 7 日为 1 个疗程。阿苯达

唑不良反应轻，仅有少数患者出现口干、乏力、嗜睡、头晕、头痛、食欲不振、呕吐、腹痛等，不影响治疗，一般也不需要处理。

（三）对症治疗　咳嗽可应用止咳化痰合剂口服。咯血可用酚磺乙胺（止血敏）肌内注射或卡巴克络（安络血）口服。对癫痫发作者可根据癫痫发作的不同类型针对性地选用抗癫痫药，如地西泮（安定）、苯巴比妥及丙戊酸钠等。对颅内高压者用20％甘露醇与呋塞米交替使用。可选用能量合剂、脑活素、胞磷胆碱，以促进脑细胞功能恢复。继发感染应进行抗菌治疗。可根据病情酌量加用泼尼松或者地塞米松。

（四）手术治疗　胸腔、心包及腹腔积液时，当积液过多出现压迫症状时，应及时抽液解除症状。心包增厚者应及早进行心包剥离术。肠粘连、肠梗阻、脑脊髓型有压迫症状者，内科治疗无效时，在控制肺部病变后，应及时进行手术治疗。皮下结节或包块可手术切除。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察患者咳嗽、咯血、皮下包块、癫痫发作等变化，复查痰和粪便检查、X线胸片等。吡喹酮治疗后，卫氏并殖吸虫患者血痰消失，痰和粪便中虫卵阴转，肺部病变吸收好转。治疗后3～6个月，斯氏狸殖吸虫病和四川并殖吸虫病患者皮下包块消退，胸腔积液和肺部浸润灶消失。脑型患者癫痫发作停止或发作次数减少，脑膜炎和偏瘫等症状减轻至完全恢复。

2. 预后　预后较好。吡喹酮或硫氯酚的治愈率在90％以上，症状体征消失、X线检查正常、病原学检查阴性为治愈。

【治疗经验与解析】

1. 吡喹酮是广谱抗吸虫与抗绦虫药，具有用量少、疗程短、疗效高、不良反应轻、服用方便等优点，是目前治疗并殖吸虫病的首选药物。硫氯酚始用于20世纪60年代，对并殖吸虫病的治愈率为84％～100％，但因其用量大、疗程长、不良反应明显，目前仅在无吡喹酮时，作为替代药使用。

2. 阿苯达唑是广谱抗蠕虫药物，对多种线虫病有较佳的治疗效果，对吸虫病、绦虫病也有一定效果，治疗斯氏狸殖吸虫和四川并殖吸虫病效果极佳。因其不良反应少，感染程度重者可加大剂量或延长疗程。

3. 教育家长、患儿及当地儿童认识并殖吸虫病的危害，提高自我防范意识，自觉革除陋习，不食生的或半生的溪蟹、蝲蛄，不喝生水，防止囊蚴沾染餐具，须将溪蟹、蝲蛄彻底煮熟后食用。不用生溪蟹、蝲蛄喂狗、猫、猪等动物。不随地吐痰及大便，防止虫卵水污染水源。可繁殖饲养能捕食第一和第二中间宿主的鱼类或家鸭，改变自然滋生条件，切断传染途径。

第四十二节　贾第虫病

贾第虫病（giardiasis）是由于蓝氏贾第鞭毛虫寄生在人体小肠、胆道等处引起

的消化道寄生虫病。本病在儿童和青少年中多见，在旅游者中发病率较高，可引起腹痛、腹泻、厌食等症状，故又称为旅游者腹泻。蓝氏贾第鞭毛虫通过粪—口途径传播，包囊可在苍蝇、蟑螂消化道内存活，故苍蝇、蟑螂是传播媒介，通过污染饮用水等使人感染。

【诊断标准】

1. 临床表现

(1) 急性期症状：暴发性腹泻，大便水样，具有恶臭味，偶可带血，伴有腹胀、恶心、呕吐或腹痛，可有低热、乏力，持续3～4日，也可持续数月转为慢性。

(2) 慢性期症状：呈持续或反复发作的短时期腹泻，稀便、有恶臭，少数患者病程可长达数年。严重者消瘦、体重减轻、生长发育迟缓或贫血。肝脏和胆道感染时有发热、腹部隐痛或右上腹不适，但常无黄疸和肝功能异常。可引起急性或慢性阑尾炎。

2. 病原学检查　① 从粪便、十二指肠液或胆汁中找到滋养体或包囊；② 用酶联免疫吸附试验检查血清中贾第虫抗体阳性。

具有临床表现中两项之一，同时具有病原学检查中两项之一者，可确诊本病。

【治疗方案】

（一）一般治疗　患儿应卧床休息，尤其是急性期。加强营养，给予高热量、高蛋白、高维生素及低脂肪流质或半流质饮食，补充水与电解质，纠正贫血等。

（二）驱虫治疗

1. 甲硝唑　为首选药，每日20～30 mg/kg，分3次口服，连服5～7日。不良反应少。

2. 呋喃唑酮　剂量为每日10 mg/kg，连服7日。

3. 阿苯达唑　剂量为每日10～15 mg/kg，分2次口服，连用3日。

（三）对症治疗　对暴发性或慢性腹泻者应纠正水、电解质、酸碱平衡紊乱，参见“小儿腹泻”一节。对合并肝脏和胆道感染者应用抗生素治疗。对合并急性或慢性阑尾炎者可进行手术治疗。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗后观察患者腹痛、腹泻、呕吐、厌食、发热、少尿、脱水体征，大便性状、量与气味的改变，复查大便常规与病原学检查。

2. 预后　该病急性期常有脱水体征，但如及时诊治，治愈率均在90%左右。治疗后腹泻停止，无贫血等并发症，病原学检查3次阴性为治愈。

【治疗经验与解析】

1. 本病首选甲硝唑。阿苯达唑高效低毒，作为现场防治普遍采用的杀虫剂。

2. 嘱家长与患儿平时应注意个人卫生，不喝生水，不吃生冷不洁食物，消灭苍蝇、蟑螂以切断传播途径。

第四十三节　疟　疾

疟疾(malaria)是经按蚊叮咬传播，由疟原虫寄生在红细胞内所引起的、临床上以间歇性定时发作的寒战、高热、大汗，然后缓解，多次发作可引起贫血和脾大的寄生虫病。疟疾现症患者和无症状带虫者是疟疾的传染源。小儿对疟疾缺乏免疫力，感染后发病者较多，病情重。发病的高峰在有蚊虫的夏秋季节，南方的热带、亚热带多见。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 流行病学史　生活在疟疾的流行区，有在流行季节到流行区旅游暂住史者，近期有输血史，近年有疟疾发作史。

2. 临床表现　① 周期的定时发作的畏寒、寒战、高热、大汗，间歇期症状消失，隔日 1 次或 3 日 1 次。② 反复发作后有贫血和脾大。③ 初次进入疫区者、年龄小的患儿、两种以上疟原虫的混合感染、恶性疟原虫的感染均可使症状不典型。④ 脑型疟疾有急起高热、寒战、头痛、抽搐、昏迷。

3. 实验室检查　寒战发热时做厚血片检查找到疟原虫的确诊的依据。当临床高度怀疑时应多次做血片检查，必要时做骨髓涂片提高阳性率。

4. 诊断性治疗　如有可疑的流行病学资料，临床特征与疟疾相符，病原学检查阴性或无条件检查疟原虫时可用抗疟药做诊断性治疗。在氯喹敏感疟区可用氯喹 10 mg/kg，最大不超过 0.6 g，顿服。在耐氯喹疟区可用哌喹 10 mg/kg，最大不超过 0.6 g，顿服，在 24～48 小时后热退并不再发作者，可作出临床诊断。若用药后无效可排除疟疾。

（二）重症(凶险型)疟疾诊断标准　患儿血涂片找到疟原虫，符合下列一项或多项条件：① 脑型疟疾；② 重度正细胞性贫血；③ 肾衰竭；④ 肺水肿或急性呼吸窘迫综合征；⑤ 低血糖症；⑥ 休克；⑦ 弥散性血管内凝血；⑧ 反复全身发作性惊厥；⑨ 酸血症或酸中毒；⑩ 疟疾性血红蛋白尿或黑尿热；⑪ 显著黄疸，血清总胆红素＞50 μmol/L；⑫ 高原虫血症：感染疟原虫的红细胞占循环血红细胞≥5%，或恶性疟原虫的裂殖体在末梢血片中出现。

【治疗方案】

（一）一般治疗　卧床休息，加强支持治疗。供给患儿足够的营养和热量，补充多种维生素，保持水电解质平衡。发热者给予物理降温。对于超过 38.5℃的发热可口服对乙酰氨基酚、布洛芬。对发生高热惊厥者，应在积极降温的同时给予镇静药。对贫血者给予铁剂、维生素 B_{12} 和叶酸。严重贫血者可输红细胞悬液。

（二）抗疟治疗

1. 抗疟药物

(1) 氯喹:服药后24～48小时退热,48～72小时血涂片原虫转阴,是控制发作的首选药物。但可有耐药株原虫,恶性疟中更为常见。控制疟疾发作时,常规为3日疗法,首剂10～15 mg/kg口服,最大<600 mg;6～8小时后再服1次,5～8 mg/kg;24小时后再服1次,5～8 mg/kg;48小时后最后服1次,5～8 mg/kg。对昏迷患者可静脉滴注。氯喹不良反应轻,口服后可有恶心、焦虑不安、体位性低血压,注射给药或剂量过大时能导致房室传导阻滞、心律不齐、精神症状、阿斯发作。儿童误服1 g即有致死危险。

(2) 奎宁:口服制剂为硫酸奎宁,注射用二盐酸奎宁注射液。用于控制疟疾发作,但对配子体无效,易于复发。主要用于抗氯喹的恶性疟治疗。每日口服剂量<1岁每月龄0.01 g,每日总量<0.1 g;1～10岁每岁0.1 g;10～15岁每日1.0 g口服。每日剂量分3次口服,连用7～10日。奎宁主要有耳毒和心脏毒性,可见耳鸣、高音调听力丧失、恶心、呕吐、体位性低血压、心电图Q-T间期延长、心律不齐,甚至阿斯发作而死亡。禁用肌内注射或静脉推注。

(3) 青蒿素及其衍生物:具有速效、低毒的优点。对抗氯喹的恶性疟、间日疟均有作用。主要用于脑型疟疾、恶性疟和重症疟疾的抢救。对红细胞外期的原虫无作用,治疗后近期复发率较高。① 青蒿素:口服每次10 mg/kg,每日3次,连用3日。肌内注射每日1～2次,每次5 mg/kg,连用3日。② 青蒿琥酯:每次1～1.5 mg/kg,每日2次口服、静脉滴注或肌内注射,首剂加倍,疗程5～7日。③ 蒿甲醚油注射液:每日1次肌内注射,每日1.6 mg/kg,首剂加倍,疗程5～7日。④ 双氢青蒿素:每日口服1次,每次1.5 mg/kg,首剂加倍,疗程5～7日。本类药物不良反应有皮疹、药物热、网织红细胞减少、肝功能异常。

(4) 咯萘啶:又称磷酸咯萘啶,主要用于抗氯喹的恶性疟和重症患者的疟疾发作,近期复发率高达10%～14%。每次5～6 mg/kg,首日口服2次,以后每日口服1次,连用3日。静脉滴注每次2～3 mg/kg,每日2次,连用3日。主要不良反应有恶心、呕吐、腹泻、轻度腹痛,偶有皮疹。严重心、肝、肾病者慎用。对心脏有抑制作用,禁用静脉推注。

(5) 哌喹:又称磷酸哌喹,用于抗氯喹的疟疾发作和长效预防。每日1次口服,首日每次10 mg/kg,以后每日8 mg/kg,连用3日。

(6) 甲氟喹:主要用于治疗抗氯喹恶性疟的急性发作,及初入耐氯喹恶性疟流行区的旅游者的病因性预防用药。治疗急性发作可一次性给药,剂量同预防剂量,体重大于45 kg的儿童250 mg(1片);体重31～45 kg,3/4片;体重20～30 kg,1/2片;体重15～19 kg,1/4片,均可每周1次。不良反应有恶心、眩晕、烦躁、体位性低血压,严重者有神经、精神反应,偶见惊厥与脑病。不宜用于体重小于15千克的儿童、癫痫病患者或有精神病史者及潜在性心脏传导异常者。

(7) 本芴醇:对抗氯喹恶性疟有很好的治疗效果,平均治愈率达95%以上。不良反应少,安全性大。复方蒿甲醚(Co-artem),每片含本芴醇120 mg,蒿甲醚20 mg。本芴醇每次9～10 mg/kg,首日服2次,以后每日1次,连服5日。

(8) 伯氨喹:主要用于防止远期复发与传播。不能控制临床症状发作,对红前期无效不能作为病因预防。每片 13.2 mg,含伯氨喹基质 7.5 mg。每日伯氨喹基质 0.4～0.6 mg/kg,每日 1～2 次口服。不良反应一般较轻,口服后有恶心、呕吐、腹泻、腹痛,偶可致粒细胞减少或缺乏、高铁血红蛋白血症。急性血管内溶血易见于遗传性红细胞 G-6-PD 缺乏症患者。

(9) 乙胺嘧啶:主要用于病因预防。初入氯喹敏感疟区的旅游者须预防用药,每隔 10～14 日口服 1 次,学龄前儿童每次服乙胺嘧啶 12.5 mg,同时加服氯喹 0.25 g;学龄儿童每次服乙胺嘧啶 25 mg,同时加服氯喹 0.5 g。含有乙胺嘧啶的复方制剂有:① 法西达(Fansidar):每片含乙胺嘧啶 25 mg,磺胺多辛500 mg。每 10 日口服 1 次,学龄前儿童每次 1/2 片,学龄儿童每次 1 片。② Maloprim:每片含乙胺嘧啶 12.5 mg 与氨苯砜 100 mg,每周 1 次口服,体重 10～20 kg 儿童,每次1/4 片;体重 20～40 kg,每次 1/2 片;体重>40 kg,每次 1 片。乙胺嘧啶不良反应轻微,偶有出现巨细胞性贫血和全血细胞减少,停药后可恢复,1 岁以下小儿忌用。

2. 治疗方案

(1) 一般非耐药的间日疟、三日疟和卵形疟的治疗:氯喹加伯氨喹联合应用为首选方案。可按表 5-3 服用氯喹及伯氨喹。连服 3 日氯喹后继服伯氨喹,连服 8 日,每日分 1～2 次口服,如有溶血出现,立即停药,给予对症治疗。≤2 岁用环氯胍代替乙胺嘧啶,每日服半片(0.05 g),连服 4 日,均与伯氨喹同服。在休止期预防服药见表 5-4。

表 5-3 儿童氯喹及伯氨喹联合疗法剂量

年龄(岁)	氯喹(每片 0.25 g)					伯氨喹(每片 13.2 mg)	
	第 1 日	12 小时后	第 2 日	第 3 日	总量	第 1～8 日每日	总量
≤2	1/2	1/2	1/4	1/4	1	1/2	4
3～5	1	1/2	1/2	1/2	2.5	1	8
6～10	2	1	1	1	5	2	16
11～15	3	1.5	1.5	1.5	7.5	2.5	20
≥16	4	2	2	2	10	3	24

表 5-4 乙胺嘧啶和伯氨喹联合疗法(用于休止期预防服药)

年龄(岁)	乙胺嘧啶(每片 25 mg)			伯氨喹(每片 13.2 mg,基质 7.5 mg)	
	第 1 日	第 2 日	总量	第 1～4 日每日	总量
≤2	不服	不服		1/2	2
3～5	1	1	2	1	4
6～10	2	2	4	2	8

续 表

年龄（岁）	乙胺嘧啶(每片 25 mg)			伯氨喹(每片 13.2 mg,基质 7.5 mg)	
	第 1 日	第 2 日	总量	第 1～4 日每日	总量
11～15	3	3	6	3	12
疗程	连服 2 日			连服 4 日(或 8 日)	
服法	第 1～2 日两药同服			第 3～4 日单服伯氨喹,每日 1 次	

(2) 一般非耐药的恶性疟治疗方案:氯喹首日 10 mg/kg,第 2、3 日各 5 mg/kg,最大不超过成人剂量。恶性疟只需杀灭配子体防止传播,无远期复发,无需再加伯氨喹。

(3) 对氯喹敏感的重症疟疾治疗:氯喹 10 mg/kg(不超过 600 mg),于 4～8 小时内缓慢静脉滴注,并每小时测量 1 次血压,继以氯喹 10～15 mg/kg 在 16～24 小时内缓慢静脉滴注,每日最大量≤25 mg/kg。一旦能够口服,即可改为口服给药。当血中原虫密度高,被寄生的红细胞在 5%以上时,可考虑换血疗法,以减轻抗疟治疗时加重溶血反应。

(4) 耐氯喹的恶性疟治疗:可选用以下方案:① 青蒿琥酯:1.5 mg/kg 加入 5%碳酸氢钠 0.6 ml,完全溶解后再以 5%葡萄糖液稀释至 6 ml,缓慢静脉推注。首剂之后每隔 4、24、48 小时各 1 次。② 咯萘啶:2～3 mg/kg 加入 5%葡萄糖液内静脉滴注,8 小时后重复 1 次。第 2、3 日各 1 次静脉滴注。③ 蒿甲醚:儿童首日 3.2 mg/kg 肌内注射,第 2～5 日,1.6 mg/kg。④ 二盐酸奎宁:首剂 20 mg/kg,溶于 5%葡萄糖液于 4 小时内缓慢静滴,8 小时后可重复给药,24 小时内不超过 3 次。当受感染地区的恶性疟原虫对多种抗疟药耐药时可以联合用药,常用奎宁加四环素,青蒿琥酯加甲氟喹,蒿甲醚加甲氟喹,甲氟喹加四环素,疗程均为 7 日。

(三) 对症治疗

1. 黑尿热 系疟原虫引起急性溶血危象,一旦诊断成立,应立即停用伯氨喹、奎宁等药物,改用蒿甲醚、青蒿琥酯钠抗疟治疗。患者应静卧,输液、利尿,应用碳酸氢钠碱化尿液,保持尿流通畅,防止血红蛋白引起肾小管阻塞。应用地塞米松或其他糖皮质激素控制溶血反应。贫血严重者可小量多次输新鲜血或洗涤后红细胞。合并急性肾衰竭者有少尿、无尿,血尿素氮、肌酐增高明显者可行血液透析治疗。

2. 脑型疟疾 及早选用有效抗疟药物治疗,昏迷不能口服者选用静脉给药以控制临床症状发作,首选药物为青蒿琥酯或蒿甲醚,次选药物是咯萘啶或奎宁。如无上述药物,在氯喹敏感地区可应用氯喹,首日 25 mg/kg,第 2 日 20 mg/kg,第 3 日 10 mg/kg 缓慢静脉滴注。每 0.5 g 需加入葡萄糖或生理盐水 500 ml,每日静脉滴注时间 8～12 小时。积极控制高热及惊厥。可采用 20%甘露醇静脉推注脱水。应用糖皮质激素,具有降温、解毒和预防脑水肿的作用。

3. 其他并发症 对于重症疟疾的其他并发症如肾衰竭、呼吸衰竭、低血糖、休克、酸中毒、弥散性血管内凝血等的处理，参见有关章节。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容 治疗中观察患儿的体温，注意寒战、高热、大汗等症状有无停止，观察贫血和脾大情况，脑型疟疾注意头痛、抽搐、昏迷的改善。重症（凶险型）疟疾监测体温、心率、呼吸、血压、血气分析、肾功能、尿常规、血糖、弥散性血管内凝血的指标等。

2. 预后 疟疾患者的预后与临床分型有关。无严重并发症的单纯急性感染一般预后良好，经过治疗多数很快痊愈。间日疟在不治疗时发作 5～7 次后可自限。恶性疟在无凶险发作时预后较好，反之则预后较差、病死率高。在凶险型发作中，胃肠型预后好，脑型预后差。脑型疟疾患者昏迷程度越深、时间越长，则预后越差。外周血中疟原虫的数量与预后有关，数量越多预后越差。治疗后存活的脑型疟疾患儿可有 10%左右遗留有后遗症。

【治疗经验与解析】

1. 小儿疟疾的特点与年龄有关，年龄越小越不典型，越是年长儿其表现越接近成年人。主要特点：① 小儿由于对疟疾的免疫力低，感染程度往往较高，重症疟疾多见，并发症多见，脑型疟疾多见于小儿，病死率和后遗症的发生率均高于成人。② 呼吸道症状和消化道症状突出，肝脾大多见。③ 小儿恶性疟患者的呼吸道症状常有咳嗽，呼吸困难，肺部可闻干湿性啰音。胸部 X 线表现与支气管肺炎相似，还可见胸腔少量积液，叶间胸膜增厚，经过抗疟治疗 1 周后多数可恢复。④ 消化道症状以恶心、呕吐最常见，水样腹泻多见。由于小儿的这些特点，在治疗中除抗疟治疗外，支持治疗和对症处理、护理更为重要。水样腹泻者需进行补液治疗。

2. 由于多年来 WHO 推广使用青蒿素，近来发现在世界各地青蒿素单方疗法可造成耐药性，故 WHO 建议停止使用青蒿素单一疗法，改为以青蒿素为基础的联合治疗（ACT），这一疗法对恶性疟的治愈率达 95%。如今在全球需要以青蒿素为基础的联合治疗的 76 个国家中，有 69 个国家已采纳 WHO 的建议。2006 年 WHO 推荐的 4 种 ACT 方案是：① 青蒿琥酯＋阿莫地喹；② 青蒿琥酯＋磺胺多辛/乙胺嘧啶；③ 青蒿琥酯＋甲氟喹；④ 蒿甲醚＋本芴醇。WHO 发布的《2009 年世界疟疾报告》增加双氢青蒿素＋哌喹为第 5 种 ACT 方案。部分研究结果显示，对于儿童脑型疟疾，蒿甲醚比奎宁在昏迷恢复时间、疟原虫清除时间上有优势。蒿甲醚注射液系油剂，肌内注射后吸收缓慢且不规则，而青蒿琥酯注射剂为水溶性，肌内注射后迅速分解利用，发挥疗效更快。因此，治疗重症疟疾时，青蒿琥酯疗效优于蒿甲醚。

3. 2010 年 3 月 9 日 WHO 发布的《疟疾治疗指南第 2 版》认为，重症疟疾的儿童往往存在知觉减弱或并发症，若给予口服用药显然不恰当，故不推荐口服用药。指南推荐的注射剂有青蒿素衍生物和奎宁两类。认为在全球范围内无论成人或

儿童，青蒿琥酯均应该取代奎宁，成为重症疟疾治疗的首选。其结论主要引用了“青蒿琥酯、奎宁对比治疗东南亚、非洲重症疟疾”课题研究组于2005、2010年发表于Lancet（柳叶刀）杂志上论文的观点。

（吴升华 廖培元）

第六章

消化系统疾病

第一节　疱疹性口腔炎

疱疹性口腔炎(herpetic stomatitis)是由单纯疱疹病毒Ⅰ型引起的急性口腔黏膜感染。本病多见于1～3岁小儿,发病无明显季节性,在卫生条件差的家庭和托儿所中感染容易传播。

【诊断标准】

1. 好发于6个月至5岁小儿。

2. 急性起病者常有发热,体温可达38～40℃,有烦躁、拒食、流涎、局部疼痛。

3. 在舌、颊内、唇内或齿龈黏膜,出现单个或成簇的小疱疹,直径2～3 mm,周围有红晕,迅速破溃后形成小溃疡,表面可覆盖白膜,局部疼痛,常伴有颌下淋巴结肿大及齿龈红肿。疱疹也可单独发生在唇及口周皮肤。

具有上述三项可诊断为本病。

【治疗方案】

(一)一般治疗　保持口腔卫生,注意口腔护理;多饮水,流质或半流质,以微温清淡饮食为宜,避免进食辛辣刺激性食物。发热时卧床休息,热退后可适当活动,注意保持室内空气流通。

(二)药物治疗

1. 抗病毒治疗　轻症病例不需全身应用,较重者可口服利巴韦林颗粒剂,每日10～15 mg/kg,分3次口服,或应用伐昔洛韦(明竹欣)每日10 mg/kg,分2次口服,用5～7日。可口服双黄连口服液、板蓝根冲剂等。严重者可用阿昔洛韦,每日10 mg/kg静脉滴注,用3～5日。也可用利巴韦林,每日10 mg/kg静脉滴注,用5～7日。

2. 局部治疗　局部外涂阿昔洛韦溶液或碘苷(疱疹净)溶液,或局部用重组人干扰素α2b气雾剂、利巴韦林气雾剂或口腔炎气雾剂,亦可选用锡类散、西瓜霜、蒙脱石散(思密达)等外涂,每日2～3次。对局部疼痛剧烈者可于进食前涂2%利多卡因止痛,但需防过量吞服。

3. 退热镇静　高热烦躁者用退热镇静剂。退热剂如对乙酰氨基酚每次10 mg/kg,每4～6小时口服1次,布洛芬溶液每次2～10 mg/kg,或用冰袋等物理方法降温。惊厥时用10%水合氯醛每次0.5 ml/kg灌肠,或地西泮(安定)每次

0.3～0.5 mg/kg肌内注射。

4. 其他 合并细菌感染可用抗生素如阿莫西林、头孢菌素。补充复合维生素B或维生素 B_2。发热拒食者要补充葡萄糖及电解质溶液加强支持治疗。

【疗效观察与随访】 观察体温，病初患儿体温较高，防止高热惊厥，体温高峰2～5日。观察口腔疱疹愈合情况，一般4～6日后疼痛缓解后即能进食，10日左右愈合，溃疡形成后注意防止继发感染。患儿拒食时间长的，要注意全身情况及精神、尿量，防止脱水及电解质、酸碱平衡紊乱等。

【治疗经验与解析】

1. 本病为自限性疾病，病程7～10日，如无继发细菌感染，不必应用抗生素，主要采用对症治疗。用伐昔洛韦、阿昔洛韦治疗有一定疗效。可将用过的干扰素粉剂用棉签蘸少许涂在溃疡处，可加快溃疡愈合。

2. 向家长交代病情呈自限性，注意饮食喂养，做好口腔护理，避免进食较硬、辛辣刺激性食物，可进食牛奶、稀粥、烂面条；注意补充水分及维生素。

第二节 胃食管反流病

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease，GERD)是指胃食管反流引起的具有一系列食管内、外症状和(或)并发症的临床症候群。胃食管反流(gastroesophageal reflux，GER)是指胃内容物反流到食管甚至口咽部的功能性障碍。胃食管反流可分为：① 功能性反流：常见于6个月以下婴儿，以溢乳表现为主，多发生在餐后，睡眠时较少发生，生长发育不受影响，随年龄增长症状减轻，通常不需治疗。② 病理性反流：多发生于卧位、睡眠及空腹时，反流频发，且持续时间长。如有十二指肠内容物反流到食管，称为十二指肠胃食管反流(DGER)。根据胃镜下食管黏膜表现，将GERD分为3类：① 非糜烂性反流病(NERD)；② 反流性食管炎；③ Barrett食管。

【诊断标准】 引自2006年中华医学会儿科学分会消化学组《小儿胃食管反流病诊断治疗方案》。

（一）诊断依据

1. GERD临床表现 反复呕吐、溢乳、反酸、嗳气、胃灼热、胸骨后痛、吞咽困难、呕血、黑便、声音嘶哑等症状；哮喘、反复肺炎、窒息、生长发育不良等并发症。

2. 24小时食管pH监测 Boix-Ochoa综合评分＞11.99和酸反流指数＞4％者诊断为病理性GER，不符合者均为阴性。

3. 24小时食管胆汁反流监测(Bilitec-2000) 食管胆红素值＞0.14提示有胆汁反流，是诊断DGER的客观证据。

4. 胃镜检查反流性食管炎的诊断分级标准 0级：食管黏膜无异常，即为NERD(可有组织学改变)；Ⅰ级：食管黏膜点状或条状发红、糜烂，无融合现象；Ⅱ

级:食管黏膜有条状发红、糜烂,并有融合但小于周径的 2/3;Ⅲ级:食管黏膜病变广泛发红,糜烂融合呈全周性或有溃疡。

5. 食管黏膜组织活检 ① 反流性食管炎;② Barrett 食管。

6. 其他检查 ① 上消化道钡餐造影:5 分钟内有≥3 次钡剂反流至食管提示有反流。同时可排除食管裂孔疝、贲门失弛缓症、胃扭转等疾病。② 胃食管同位素闪烁扫描:胃食管反流指数≥3.5%。

（二）诊断标准

1. 具有 GERD 的临床表现。

2. 24 小时食管 pH 和(或)胆红素值监测阳性。

3. 胃镜下食管黏膜无损伤诊断为 NERD,有损伤诊断为反流性食管炎。

【治疗方案】 引自 2006 年中华医学会儿科学分会消化学组《小儿胃食管反流病诊断治疗方案》。

（一）一般治疗

1. 体位治疗 睡眠时将床头抬高 15°～30°,婴儿采取仰卧位,年长儿左侧卧位。

2. 饮食疗法 适当增加饮食的稠厚度,少量多餐,睡前避免进食。低脂、低糖饮食,避免过饱。肥胖患儿应控制体重。

（二）药物治疗

1. 抑酸剂

(1) 质子泵抑制剂:奥美拉唑每日 0.5～1 mg/kg,早餐前半小时顿服。兰索拉唑每日 0.5～1 mg/kg,早餐前顿服。雷贝拉唑,每日 0.25～0.5 mg/kg,早餐前顿服。质子泵抑制剂不良反应有头痛、腹痛、腹泻等。

(2) H_2受体拮抗剂:雷尼替丁每日 4～6 mg/kg,每 12 小时口服 1 次,每日最大剂量<300 mg,少数出现乏力、头痛、头昏及皮疹。西咪替丁(甲氰咪胍)每日 10～20 mg/kg,每 12 小时口服 1 次或睡前 1 次口服,每日最大剂量<800 mg,婴幼儿单次剂量<300 mg;可有肝肾功能轻度损害、头晕、嗜睡,停药后即可恢复,少数长期服药者可有男性乳房发育。法莫替丁每日 0.6～0.9 mg/kg,每 12 小时 1 次口服或睡前 1 次口服,每日最大剂量<40 mg,少数出现头痛、头晕及皮疹。

(3) 治疗方案:抑酸剂疗程 8～12 周。应用降阶方案,先用奥美拉唑每日 1 mg/kg,服用 4 周,有效者减量至每日 0.5 mg/kg,或用 H_2 受体拮抗剂维持治疗 4～8周,必要时可延长至 6 个月以上。无效者可适当增加奥美拉唑剂量或延长用药时间,或改用其他质子泵抑制剂。

2. 促胃肠动力药 疗程 4 周。多潘立酮(吗丁啉),每次 0.2～0.3 mg/kg,每日 3 次,饭前 15～30 分钟服用。

3. 黏膜保护剂 疗程 4～8 周。铝碳酸镁咀嚼片(达喜)每次 0.5～1 片,每日 3～4 次口服。磷酸铝凝胶(洁维乐),每次 0.5～1 包,每日 3～4 次饭后或睡前口

服。蒙脱石散(思密达),<1 岁每次 1/3 袋,每日 3 次餐前 30 分钟口服;1～2 岁,每次 1/2 袋,每日 3 次口服;2～3 岁,每次 1/2 袋,每日 4 次口服;>3 岁每次 1 袋,每日 3 次服用。4%氢氧化铝凝胶每次 2～8 ml,每日 3 次口服。

(三) 手术治疗

1. 适应证　① 反流症状严重,合并食道狭窄、溃疡、出血,或严重影响生长发育;② 有解剖学异常,如食管裂孔疝伴反复呕吐、上消化道出血;③ 与反流有关的呼吸道疾病反复发作,如吸入性肺炎、难治性哮喘,甚至窒息。

2. 手术方法　采用经腹 Nissen 胃底折叠术加胃固定术以加强食管下端括约肌功能。反流性食管炎导致食管狭窄时,可行胃镜下食管扩张术。合并食管裂孔疝可进行修补术和抗反流手术。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察患儿呕吐频度及内容物,症状有无改善。注意有无食管炎及溃疡出血,及药物不良反应。治疗后可进行食管 pH 监测、上消化道钡餐造影复查。

2. 预后　大多数患儿经体位及饮食疗法即可缓解症状,无效或合并有呼吸道症状者,应用药物积极治疗,采用内科治疗 8～12 周无效者,可考虑外科手术。手术近期效果较好,远期效果尚不肯定。

【治疗经验与解析】

1. 体位治疗中,过去认为婴儿睡眠应用前俯卧位,这种体位可操作性差,在无人看管时还可能发生一些意外情况,有增加婴儿猝死的可能,现已淘汰。注意睡眠时床头抬高 15°～30°,而不是厘米(cm)。许多教科书中均提到"年长儿睡眠时取右侧卧位",现认为左侧卧位时,尽管胃排空是减慢的,但由于暂时性下食管括约肌松弛(TLESR)发生频率减少,反流少于右侧卧位。因此,年长儿睡眠时应取左侧卧位。

2. 治疗中应避免食用降低食管下端括约肌张力与增加胃酸分泌的食物和药物,如酸性饮料、高脂饮食、巧克力、辛辣食品、咖啡、酒类、钙通道阻滞剂。甲氧氯普胺(胃复安、灭吐灵),口服易引起锥体外系异常症状,对婴幼儿不主张应用。西沙比利(普瑞博思)可引起尖端扭转型室性心动过速,使用需进行心电图监护,一般不用于儿童。

第三节　急性胃炎

急性胃炎(acute gastritis)是指由物理性、化学性或生物性有害因子引起的胃黏膜急性炎性疾病。根据病因,急性胃炎可分为:① 药物性胃炎:服用药物如非甾体类抗炎药、糖皮质激素、抗肿瘤药、洋地黄、氯化钾等所致;② 饮食性胃炎:如过冷过热饮食、浓茶、咖啡等所致;③ 应激性胃炎:见于严重感染、中毒、创伤、大面积

烧伤、大手术、颅内高压、窒息、放射线照射等；④ 腐蚀性胃炎：误服腐蚀性化学物质如强酸、强碱等所致；⑤ 感染性胃炎：食物中毒、细菌或病毒感染所致；⑥ 蛋白过敏性胃炎：奶制品过敏等所致。

【诊断标准】

1. 有摄入细菌及其毒素污染的食物、服药、吞食腐蚀性化学物质、应激等明显的诱因。

2. 急性上腹痛、恶心、呕吐和食欲减退。感染性胃炎伴有腹泻者为急性胃肠炎。严重者可有呕血、黑便、电解质紊乱与酸碱平衡失调。

3. 胃镜检查表现为胃黏膜充血、水肿和糜烂。

具有上述第1、2项可临床诊断为急性胃炎，如同时具有第3项则可确诊。

【治疗方案】

（一）一般治疗　停用诱发本病的药物或饮食，治疗相关疾病。上腹痛、呕吐剧烈时酌情禁食，症状减轻后予以清淡流质，多饮水，逐渐过渡到软食、正常饮食。注意避免过冷过热饮食、浓茶、咖啡等。蛋白过敏性胃炎者，改用不含过敏蛋白的饮食。鼓励适当饮用糖盐水，不要饮用含糖过多的饮料，以免产酸产气过多，加重腹痛腹胀。纠正因呕吐、腹泻导致的水、电解质和酸碱平衡紊乱，一般用口服补液法，病情重者可静脉补液。

（二）药物治疗

1. 保护胃黏膜药物　铝碳酸镁咀嚼片（达喜）每次0.5～1片，每日3～4次口服。磷酸铝凝胶（洁维乐），每次0.5～1包，每日3～4次饭前半小时口服。蒙脱石散（思密达），<1岁，每次1/3袋，每日3次餐前30分钟口服；1～2岁，每次1/2袋，每日3次口服；2～3岁，每次1/2袋，每日4次口服；>3岁，每次1袋，每日3次服用。4%氢氧化铝凝胶每次2～8 ml，每日3次口服。

2. 抗酸药　西咪替丁（甲氰咪胍）每日10～20 mg/kg，每12小时1次，或每晚1次口服。雷尼替丁每日4～6 mg/kg，每12小时1次，或每晚1次口服；或将上述剂量分2～3次，用5%～10%葡萄糖液稀释后静脉滴注，肾功能不全者剂量减半。奥美拉唑（洛赛克）每日0.7 mg/kg，清晨顿服。兰索拉唑每日0.5～1 mg/kg，早餐前顿服。雷贝拉唑，每日0.25～0.5 mg/kg，早餐前顿服。

3. 止吐药　甲氧氯普胺（胃复安，灭吐灵）每次0.5 mg/kg肌内注射。多潘立酮（吗丁啉）每次0.3 mg/kg，每日3次，餐前半小时口服。对呕吐频繁而剧烈者，可肌内注射氯丙嗪，每次0.5～1 mg/kg。

4. 抗生素　一般不用抗生素，但若是由细菌引起，特别是伴有腹泻者，可用阿莫西林、头孢菌素等。

5. 止痛　腹痛者可用解痉剂，如山莨菪碱（654-2），每次0.3～1 mg/kg，肌内注射或加入葡萄糖溶液中静脉滴注。

6. 止血　腐蚀性或药物性胃炎出血时，需插胃管予冰水洗胃，或用生理盐水

100 ml 加入去甲肾上腺素 4～8 mg，每次 5～10 ml，每 2 小时 1 次口服。凝血酶 250 U 加入生理盐水 10～20 ml，每 2 小时 1 次口服。出血量大而致血压下降者，立即补液输血，同时可用垂体加压素，每次 0.2～0.3 U/kg，最大量 12 U，加入葡萄糖液 100 ml 中于 15 分钟内静脉滴注，每日不超过 3 次。巴曲酶，<1 岁 0.2 kU，1～3 岁 0.3 kU，>3 岁 0.5 kU，肌内注射或加入葡萄糖溶液中静脉滴注，6 小时后可重复 1 次。出血反复出现者，应在出血后 24～48 小时内进行胃镜检查并止血治疗，必要时行外科手术治疗。

7. 洗胃与解毒　吞服或误服强酸、强碱或其他腐蚀剂等因素引起的急性腐蚀性胃炎，应立即洗胃。酸性腐蚀剂用碱性药物中和，如氢氧化铝。碱性腐蚀剂用稀醋酸中和。中和后给予鸡蛋清或牛奶等保护创面。严重者可导致呕血、急性食管或胃穿孔和急性腹膜炎，并可出现虚脱和休克，必须早期积极抢救，监测生命体征，应用相应的解毒剂，给予静脉营养支持及抗生素防治感染。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察腹痛、呕吐有无好转，有无出血。有消化道出血者，要密切监测生命体征及呕吐物与黑便情况。保证液体及能量，注意药物的不良反应。

2. 预后　本病病因较简单，一般病程较短暂，去除病因后可在数日内痊愈。诊断后要积极寻找病因，如病因不消除而长期存在，可转为慢性胃炎。

【治疗经验与解析】　患儿呕吐剧烈时，不要在吐后立即进食，否则使症状加剧，可给予短暂禁食。发病后酌情禁食一餐，有利于胃的休息和损伤的愈合，减少呕吐。对于一吃就吐的患儿，每次饮水 5～10 ml，间隔 5～10 分钟再饮水 5～10 ml，由少到多，分次进行，不会诱发呕吐，反可促进胃蠕动，制止呕吐。对呕吐频繁剧烈的婴幼儿，家长会迫切要求止呕，这些患儿可在禁食的情况下仍呕吐黏液，应用甲氧氯普胺肌内注射后往往无效，而用氯丙嗪肌内注射后可立即止吐，患儿在用药后入睡。事先告知家长用该药后患儿可入睡数小时，以取得家长理解与配合。由于应用甲氧氯普胺后部分患者可出现锥体外系的不良反应，现已少用。

第四节　慢性胃炎

慢性胃炎(chronic gastritis)是由于多种有害因子长期反复作用于胃黏膜引起的胃黏膜慢性炎性疾病。多与幽门螺杆菌感染有关，其他致病因素包括十二指肠—胃反流、不良饮食习惯、自身免疫因素、长期服用刺激性食物和药物等。本病是一种常见病，任何年龄都可发病，但随着年龄的增加发病率亦逐渐增加。小儿慢性胃炎中以浅表性胃窦炎、胃炎最常见，常与消化性溃疡伴发，萎缩性胃炎极少。

【诊断标准】　部分引自 2003 年中华医学会儿科学分会感染消化学组《小儿

慢性胃炎、消化性溃疡胃镜诊断标准》。

1. 临床表现 ① 反复发作的中上腹不适、饱胀、钝痛、烧灼痛，一般进食后加重。常见食欲不振、反酸、嗳气、恶心等。可有上腹轻压痛。② 有胃黏膜长期少量出血者，可引起缺铁性贫血，大便隐血试验阳性。③ 胃窦炎的症状可与消化性溃疡相似。

2. 胃镜诊断依据 ① 黏液斑；② 充血；③ 水肿；④ 微小结节形成；⑤ 糜烂；⑥ 花斑；⑦ 出血斑点。前五项中符合一项即可诊断，第⑥、⑦ 项须结合胃黏膜病理学检查诊断。如发现幽门口收缩不良、反流增多、胆汁反流，常提示十二指肠—胃反流和胃炎。

3. 胃黏膜病理组织学改变 上皮细胞变性，小凹上皮细胞增生，固有膜炎症细胞浸润，主要是淋巴细胞、浆细胞。① 根据有无腺体萎缩诊断为慢性浅表性胃炎或慢性萎缩性胃炎；② 根据炎症程度，慢性浅表性胃炎分为轻、中、重度。

4. X线气钡双重造影 可见胃窦部激惹征、胃黏膜增粗、迂曲、锯齿状。

5. 幽门螺杆菌感染

(1) 以下两项中任一项阳性可诊断：① 胃窦黏膜组织切片染色见到大量典型细菌；② 胃黏膜幽门螺杆菌培养阳性。

(2) 以下四项中有两项或两项以上阳性可诊断：① ^{13}C 尿素呼吸试验阳性；② 胃窦黏膜组织切片染色见到少量典型细菌；③ 快速尿素酶试验阳性；④ 血清幽门螺杆菌 IgG 阳性，或粪便幽门螺杆菌抗原测定阳性。

具备上述第 2 项和(或)第 3 项，可伴有第 1、第 4 或第 5 项，可诊断为慢性胃炎。

【治疗方案】 主要引自 2000 年中华医学会儿科学分会感染消化学组《小儿慢性胃炎、消化性溃疡诊断治疗推荐方案》。

(一) 一般治疗

1. 去除病因 有鼻腔和口咽部慢性感染灶的应予以清除，慢性支气管炎者应避免将痰液咽下。避免服用对胃有刺激的药物。

2. 饮食 饮食规律，定时适当，食物宜软易消化，避免过硬、过冷、过酸、粗糙、过热、辛辣、腌渍、烟熏、煎炸、不新鲜的食物和酒类以及含咖啡因的饮料。改变睡前进食的习惯，进食要养成细嚼慢咽的习惯，避免暴饮暴食、精神紧张。尽量不用或少用对胃有刺激性的药物，如非甾类抗炎药和糖皮质激素等。

(二) 药物治疗

1. 胃黏膜保护剂 铝碳酸镁咀嚼片(达喜)每次 0.5～1 片，每日 3～4 次口服。磷酸铝凝胶(洁维乐)，每次 0.5～1 包，每日 3～4 次饭前半小时口服。氢氧化铝，5 岁以上小儿 0.15～0.3 mg/kg，每日 3 次，餐后 1 小时服。硫糖铝(胃溃宁)，每日 10～25 mg/kg，分 4 次，饭后 2 小时服，疗程 4～8 周。枸橼酸铋钾(德诺)，每日 6～8 mg/kg，分 3 次口服，疗程 4～6 周。

2. 胃肠动力药　减少十二指肠反流。可用多潘立酮（吗丁啉），每次0.3 mg/kg，每日3次，餐前半小时口服。

3. 制酸剂　用于腹痛明显及有上消化道出血者。不作为常规用药。

(1) H_2受体拮抗剂：疗程为2周。西咪替丁每日10～15 mg/kg，每12小时1次口服。雷尼替丁每日4～6 mg/kg，每12小时1次，或每晚1次口服。法莫替丁每日0.6～0.8 mg/kg，每晚1次口服。

(2) 质子泵抑制剂：疗程为2周。奥美拉唑每日0.5～1 mg/kg，清晨顿服。兰索拉唑每日0.5～1 mg/kg，早餐前顿服。雷贝拉唑，每日0.25～0.5 mg/kg，早餐前顿服。

4. 消除幽门螺杆菌感染　详见“消化性溃疡”一节。

5. 补充营养素　对缺铁性贫血者可补充铁剂，有大细胞贫血者可使用维生素B_{12}。慢性萎缩性胃炎患者血清中的微量元素锌、硒等含量均降低，可适当给予补充。

【疗效观察与随访】　治疗后观察腹痛、腹胀、反酸等表现有无消失，观察食欲改善情况、药物的不良反应等。疗程结束停药后1个月可复查X线气钡双重造影、血清幽门螺杆菌抗体测定、^{13}C尿素呼气试验等，观察有无恢复正常。

【治疗经验与解析】

1. 由于我国儿童的慢性胃炎主要病因是幽门螺杆菌感染，因此本病的治疗主要是抗幽门螺杆菌治疗。国内报道儿童慢性胃炎的胃酸水平与正常儿童相似，因此一般认为抗酸药不作为慢性胃炎的常规用药，抗酸药仅用于伴有溃疡病、严重反酸或出血者。

2. 抗幽门螺杆菌治疗后，有25%～40%的人复发。能够足疗程、足量治疗者复发少。须向家长交代坚持治疗的必要性，也要交代治疗后仍有复发的可能。在治疗患儿的同时，家庭中其他幽门螺杆菌感染者也要治疗，否则患儿治愈后可再次被传染。家庭中应注意感染者与非感染者饮食隔离，注意饮食卫生习惯。

（张丽娜　吴升华）

第五节　消化性溃疡

消化性溃疡(peptic ulcer)是由多种致溃疡因素引起的，主要形成胃和十二指肠溃疡的慢性消化系统疾病。根据病因分为：① 原发性消化性溃疡：与幽门螺杆菌感染等多种因素有关，胃酸和胃蛋白酶是致病因素；② 继发性消化性溃疡：继发于应激因素，如休克、手术、外伤等，或服用非甾类抗炎药等药物而导致溃疡。本节讨论原发性消化性溃疡。本病多见于学龄儿童，十二指肠溃疡占80%，胃溃疡占20%，男孩多于女孩。多在秋末冬初或冬末春初发病。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 有慢性、周期性、节律性中上腹痛，或剑突下有烧灼感或饥饿痛。胃溃疡疼痛部位在剑突下偏左，好发于餐后半小时到 2 小时；十二指肠溃疡疼痛位于上中腹偏右，好发于餐后 3～4 小时或半夜，进食后可缓解，常伴嗳气、反酸。上腹部有局限性压痛点。可有原因不明的呕血、便血、胃或十二指肠穿孔表现。

2. 胃镜检查查见胃溃疡、十二指肠溃疡或复合性溃疡。

3. 上消化道气钡双重对比造影可见龛影和浓钡点，或十二指肠球部的变形、缩小、激惹、球部大弯侧的痉挛性切迹、幽门管移位等。

具备上述第 1、2 项或第 1、3 项，可诊断为消化性溃疡。

（二）合并幽门螺杆菌感染的诊断标准　引自 2003 年中华医学会儿科学分会感染消化学组《小儿慢性胃炎、消化性溃疡胃镜诊断标准》。

1. 以下两项中任一项阳性可诊断：① 胃窦黏膜组织切片染色见到大量典型细菌；② 胃黏膜幽门螺杆菌培养阳性。

2. 以下四项中有两项或两项以上阳性可诊断：① ^{13}C 尿素呼吸试验阳性；② 胃窦黏膜组织切片染色见到少量典型细菌；③ 快速尿素酶试验阳性；④ 血清幽门螺杆菌 IgG 阳性，或粪便幽门螺杆菌抗原测定阳性。

【治疗方案】　主要引自中华医学会儿科学分会感染消化学组 2003 年《小儿消化性溃疡药物治疗(推荐)方案》和 2000 年《小儿慢性胃炎、消化性溃疡诊断治疗推荐方案》。

（一）一般治疗

1. 休息　急性期应注意休息，保持生活规律，避免过度疲劳，保持乐观情绪。

2. 饮食　饮食规律，定时适当，食物宜软易消化，避免过硬、过冷、过酸、粗糙、过热、辛辣、腌渍、烟熏、煎炸、不新鲜的食物和酒类以及含咖啡因的饮料。改变睡前进食的习惯，进食要养成细嚼慢咽的习惯，避免避免暴饮暴食、精神紧张。尽量不用或少用对胃有刺激性的药物，如非甾类抗炎药和糖皮质激素等。活动性溃疡患儿宜少食多餐，症状缓解后，恢复到正常饮食。

（二）药物治疗

1. 抑制胃酸治疗

(1) H_2受体拮抗剂：治疗中选用一种，疗程 4～8 周，此后改为维持治疗。西咪替丁(甲氰咪胍)每日 10～15 mg/kg，每 12 小时 1 次口服，或每晚睡前 1 次口服，症状严重者按此量用 5%～10%葡萄糖液稀释后静脉滴注。雷尼替丁(呋喃硝胺)每日 3～5 mg/kg，每 12 小时 1 次，或每晚睡前 1 次口服，严重者将上述剂量分 2～3 次，用 5%～10%葡萄糖液稀释后静脉滴注，肾功能不全者剂量减半。法莫替丁每日 0.9 mg/kg，睡前 1 次口服，疗程 2～4 周。其他尚有尼扎替定、罗沙

替定。

（2）质子泵抑制剂：治疗中选用一种，2～4 周为 1 个疗程。奥美拉唑每日 0.6～0.8 mg/kg，清晨顿服。兰索拉唑每日 0.5～1 mg/kg，早餐前顿服。雷贝拉唑，每日 0.25～0.5 mg/kg，早餐前顿服。其他尚有埃索美拉唑、泮托拉唑等。

（3）中和胃酸药：铝碳酸镁咀嚼片（达喜）每次 0.5～1 片，每日 3～4 次口服。磷酸铝凝胶（洁维乐），每次 0.5～1 包，每日 3～4 次饭前半小时口服。4%氢氧化铝凝胶每次 2～8 ml，每日 3 次口服。氢氧化铝，5 岁以上小儿 0.15～0.3 mg/kg，每日 3 次，餐后 1 小时服。碳酸钙口服液（兰达），2～5 岁，每次 5 ml，6～11 岁每次 10 ml，每日 3 次，饭后 1 小时口服，疗程不超过 14 日。

（4）前列腺素拟似药：米索前列醇（喜克溃），每日 10～15 μg/kg，分 3 次口服。不良反应多，用于正在服用非甾类抗炎药者，预防和治疗胃溃疡。

（5）胃泌素 G 受体拮抗剂：丙谷胺，可用于溃疡病后期，作为质子泵抑制剂等抗酸剂停药后的维持治疗，抑制胃酸反跳，防止复发。丙谷胺每片 0.2 g，每日 20 mg/kg，分 3 次于饭前 15 分钟口服。疗程 1～2 个月，不良反应少，偶见口渴、失眠、腹胀等。

2. 胃黏膜保护剂　可选用下述 1～2 种药物治疗。

（1）硫糖铝：每日 10～25 mg/kg，分 4 次，饭后 2 小时服，疗程 4～8 周。不良反应少，但长期服用，尤其当肾功能不全时，可导致铝中毒。

（2）枸橼酸铋钾：每日 6～8 mg/kg，分 3 次口服，疗程 4～6 周。可导致神经系统不可逆损害、急性肾衰竭，尤其是长期、大剂量应用时。小儿应慎用，不宜用于婴幼儿。

（3）呋喃唑酮：每日 3～5 mg/kg，分 3 次口服，疗程 2 周。不良反应有恶心、呕吐、皮疹、末梢神经炎。

（4）柱状细胞稳定剂：选用 1 种与抗酸药联合应用，促进溃疡愈合。替普瑞酮（施维舒），每日 2～3 mg/kg，分 3 次口服，不良反应有便秘、腹泻、口渴、腹痛、肝功能异常等。麦滋林-S 颗粒剂，每包 0.67 g，每次 1/3～1/2 包，每日 3 次口服，不良反应少，偶见恶心、便秘、腹泻。吉法酯，每片 50 mg，每日 3～6 mg/kg，分 3 次饭后口服，不良反应少见，有口渴、恶心、心悸、便秘等。疗程轻者 4～5 周，重症者 2～3 个月。

3. 抗幽门螺杆菌治疗

（1）药物与剂量：枸橼酸铋钾每日 6～8 mg/kg，分 3 次口服。阿莫西林每日 50 mg/kg，分 2～3 次口服。甲硝唑（灭滴灵），每日 20～30 mg/kg，分 3 次口服。替硝唑每日 10 mg/kg，分 1～2 次口服。呋喃唑酮每日 5～10 mg/kg，分 3 次口服。克拉霉素每日 10～15 mg/kg，分 2 次口服。

（2）治疗方案：幽门螺杆菌的初期治疗强调联合用药，即上述药物两种抗生素加质子泵抑制剂。现不主张应用 H_2 受体拮抗剂代替质子泵抑制剂作为一线用药。常用的有下几种：

• 以质子泵抑制剂为中心药物的“三联”方案：① 质子泵抑制剂（2 周）＋两种抗生素 2 周（阿莫西林、甲硝唑或替硝唑、呋喃唑酮、克拉霉素）；② 质子泵抑制剂（1 周）＋两种抗生素 1 周（阿莫西林、甲硝唑或替硝唑、呋喃唑酮、克拉霉素）。

• 以铋剂为中心药物的“三联”、“四联”方案：① 枸橼酸铋钾（4～6 周）＋两种抗生素（阿莫西林 4 周，克拉霉素 2 周，甲硝唑或替硝唑 2 周，呋喃唑酮 2 周）；② 枸橼酸铋钾（4～6 周）＋H_2受体拮抗剂（4～8 周）＋ 两种抗生素 2 周（阿莫西林、甲硝唑或替硝唑、呋喃唑酮、克拉霉素）。

4. 治疗实施

（1）初期治疗：选用 H_2受体拮抗剂或奥美拉唑作为消化性溃疡的首选药物，硫糖铝也可作为第一线治疗药物。幽门螺杆菌阳性患儿应同时进行抗幽门螺杆菌治疗。

（2）维持治疗：停用抗酸药后可用柱状细胞稳定剂、丙谷胺维持治疗 2 周。对以下患者可继续用质子泵抑制剂或 H_2受体拮抗剂长期维持治疗：① 多次复发；② 症状持续不缓解；③ 有并发症；④ 合并危险因素如胃酸高分泌、持续服非甾体类抗炎药、幽门螺杆菌感染未根治。

5. 消化道出血治疗　如反复腹痛的患儿突然出现头晕、出汗、口渴、呕血或黑便，应考虑合并消化道出血，密切注意观察血压、心率等生命体征变化。必要时应行急诊胃镜检查以明确诊断并止血治疗。出血时插胃管予冰水洗胃，或用生理盐水 100 ml 加入去甲肾上腺素 4～8 mg，每次 5～10 ml，每 2 小时 1 次口服。出血量大而致血压下降者，立即补液输血。可用垂体加压素 0.2～0.3 U/kg，加入葡萄糖液 100 ml 中于 15 分钟内静脉滴注。必要时行外科手术治疗。

（三）外科治疗　如有以下情况者可考虑外科治疗：① 上消化道大出血内科治疗无效；② 合并有胃肠道急性穿孔；③ 器质性幽门梗阻；④ 复发较频繁的难治性溃疡。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗后观察腹痛、食欲、嗳气、反酸等症状是否好转，呕吐物有无咖啡样物及黑便是否消失。腹部压痛、腹胀是否改善。定期门诊随访，复查 X 线钡餐或胃镜，以了解溃疡愈合情况。于治疗后 1 个月及停药后 1 个月定期查幽门螺杆菌指标。有活动性出血按消化道出血予以抢救后，血压与心率有无正常。血常规检查有助于估计失血程度，观察贫血是否纠正，大便隐血是否转阴。

2. 随访　消化性溃疡经联合治疗，在 1～3 个月治愈，临床症状消失。疗程结束停药后 1 个月以上复查，幽门螺杆菌为阴性即为根治幽门螺杆菌。十二指肠溃疡治愈后易复发，国外报道复发率 50%～70%，胃溃疡相对复发较少。

【治疗经验与解析】

1. 部分患儿在治疗过程中出现病情反复或迁延，主要原因有：① 依从性差或擅自停药，特别是年龄较小的患儿很难做到规律、按时、足量、足疗程治疗。② 家

长护理不当，有腹痛症状时比较注意患儿饮食，一旦腹痛缓解即放任小儿食用生冷、刺激性较强的食物或饮料。③ 严重感染、气候急骤变化、精神过度紧张均可造成病情反复。

2. 消化性溃疡患儿中，幽门螺杆菌感染占 52%～62%，应按上述正规抗幽门螺杆菌方案治疗，这是治疗消化性溃疡的关键，应达到根除治疗的目的，否则易复发。抗幽门螺杆菌治疗后，复发率为 25%～40%。抗幽门螺杆菌治疗的疗程越短，根除率越低，复发率越高。根除率由高到低依次为四联疗法、三联疗法 2 周、三联疗法 1 周。因此应选择疗程较长的方案。患儿的父亲或母亲或其他家庭成员，一般多有幽门螺杆菌感染，也必须同时治疗，否则可再将幽门螺杆菌传染给儿童。

3. 对于幽门螺杆菌感染初治无效的患儿，有以下几种选择：① 重复原有方案，但应延长疗程、调整质子泵抑制剂或抗生素剂量。② 换用另一种质子泵抑制剂或抗生素。③ 选择以铋剂为中心药物的四联方案。

第六节　先天性肥厚性幽门狭窄

先天性肥厚性幽门狭窄(congenital hypertrophic pyloric stenosis)是由于遗传或发育异常等因素引起幽门环肌肥厚而压迫幽门管引起的上消化道不完全梗阻性疾病。本病多见于足月新生儿或小婴儿，男性多见，男女之比约 5∶1。

【诊断标准】

1. 多在生后 2～4 周出现逐渐加重的喷射性呕吐，多在喂奶后半小时内呕吐，吐出带凝块的乳汁，不含胆汁，吐后仍有很强的食欲。由于反复呕吐，可引起消瘦、脱水、营养不良。

2. 上腹部可见胃型及胃肠蠕动波，多数可在右上腹肋缘下、腹直肌外缘触到橄榄形较硬的包块。

3. 腹部 B 超可见幽门环肌低回声区，幽门肌厚度≥4 mm，长度≥17 mm，直径≥13 mm，狭窄指数(SI)＞50%，SI=[(肌层厚度×2)幽门直径]×100%。

4. X 线碘油或钡餐造影检查可见胃扩大、胃蠕动增加、胃排空时间延长，12～24 小时胃内仍有造影剂潴留，造影剂通过幽门时间延长；幽门管窄长如线状，呈“线样征”或呈“鸟嘴征”。

具有以上第 1～3 或 1、3 项者可诊断先天性肥厚性幽门狭窄。第 4 条可替代第 3 条。

【治疗方案】

（一）一般治疗　根据脱水程度计算补液量，纠正失水和电解质紊乱。补充钾盐。营养不良者给予静脉营养，可应用脂肪乳剂、氨基酸液、葡萄糖液、水乐维他、白蛋白。纠正贫血和低蛋白血症。

（二）手术治疗　确诊后应尽早进行外科治疗。进行幽门环肌切开术，手术方法简便，效果良好。术前24～48小时禁食，用温生理盐水洗胃，持续胃肠减压；纠正失水和电解质紊乱，补充钾盐。术后继续补液，6～8小时开始喂糖水和奶，逐渐增加至正常量。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　术后注意伤口愈合情况，防止切口感染。观察呕吐是否好转，食欲是否增加。无呕吐，体重增加，皮肤弹性好转，皮下脂肪渐增加，营养状况改善为治愈。术后如仍有呕吐，频繁而量多，应考虑是否幽门环肌切开分离不够，或发生胃食管反流，需造影检查以确诊。如为前者须再次手术，如为胃食管反流则喂奶后取半坐位，多能自愈。

2. 预后　本病如及时诊断治疗，未合并其他器官畸形，预后良好。如治疗不及时，可合并营养不良、肺部感染导致死亡。病死率为0.5%～1%。

【治疗经验与解析】　本病在新生儿呕吐时间多在生后2～4周，少数在生后即吐，偶有生后7～8周才呕吐者。应常规进行B超检查，如B超不能明确诊断，不能排除有无幽门痉挛，可先试用解痉药物，如在喂奶前15～20分钟滴入1∶1 000的阿托品（可直接用1 ml含0.5 mg的或2 ml含1 mg的阿托品针剂）1滴，逐渐增加至3～4滴，看是否能减轻呕吐症状，如仍有呕吐则需进行造影检查以确诊。营养差、脱水征重者应补充水和电解质溶液，确诊后应做好充分的术前准备。

第七节　肠套叠

肠套叠（intussusception）是部分肠管及其肠系膜套入邻近肠管所致的一种绞窄性肠梗阻。本病是婴儿期最常见的急腹症之一，好发于2岁以下发育较好的婴幼儿，以4～10个月婴儿最为多见，男孩发病率是女孩的2～4倍。根据病因本病可分为：① 原发性肠套叠：占95%，多为婴幼儿，为急性肠套叠，其病因与婴儿回盲部局部解剖特点、饮食变化等有关。② 继发性肠套叠：占5%，多为年长儿，为慢性肠套叠，多为不完全性，是由于梅克尔憩室、息肉、肿瘤等牵引肠壁而发生肠套叠。根据肠套叠部位不同，可分为回盲型、回结型、回回结型、小肠型、结肠型和多发型，以回盲型多见。

【诊断标准】

1. 临床表现　① 婴幼儿突然阵发性哭闹，四肢乱动，面色苍白，拒食，数分钟后缓解，不久又同样发作。可有呕吐。② 右上腹肋缘下可摸到腊肠样可活动的肿块，质较硬。③ 排果酱样黏液血便，或直肠指诊指套染血或有果酱样便排出。④ 年长儿阵发性腹痛，可耐受，腹痛时腹部可触及包块，可持续十余日。

2. 腹部B超　显示套叠横断面可为同心圆图像。B超下水压灌肠，见“半岛

征”，在水压下变小、消失，靶环状块影退至回盲部。

3. X线检查　立位X线腹透或腹部平片示肠腔积气和气液平面。空气灌肠时见空气在结肠内受阻，透视下见杯口阴影和套叠头的块影。钡灌肠用于慢性肠套叠，所见与空气灌肠相似。

具有上述第1、2或1、3或1～3项，排除细菌性痢疾等疾病后，可临床诊断为肠套叠。

【治疗方案】

（一）一般治疗　暂禁食，水压灌肠或空气灌肠复位成功后6～8小时进流质，渐过渡到正常饮食。有明显脱水、休克时应先给予补液纠正水与电解质紊乱。发生腹膜炎者须积极进行抗生素治疗与抗休克、维持水电解质及酸碱平衡的治疗。

（二）灌肠治疗

1. 适应证　发病48小时内的原发性肠套叠，全身情况良好、无明显脱水、无腹膜刺激征及严重腹胀或中毒性休克者。

2. 禁忌证　① 发病超过48小时，全身情况差，如有脱水、精神委靡、高热、休克等，对≤3个月婴儿尤应注意；② 高度腹胀、腹膜刺激征或X线平片有多个液平面；③ 套叠头部已达脾曲，肿物硬而张力大；④ 多次复发疑有器质性疾病；⑤ 小肠型肠套叠。

3. 方法　灌肠前肌内注射山莨菪碱或阿托品解痉，烦躁者应用镇静剂。

(1) B超下水压灌肠：为首选方法。可避免X线，可从纵横两个断面观察，影像比X线下空气或钡剂灌肠更清晰。经肛门插入气囊肛管并充气20～40 ml，堵住肛门。气囊肛管连接T形管，一端接血压计监测注水压力，另一端为注水口。将37～40℃生理盐水匀速注入肠内，可见回盲部“半岛”块影通过回盲瓣突然消失，结肠内液体急速进入回肠，提示复位成功。

(2) X线透视下空气灌肠：将气囊肛管置入直肠内，用自动控制压力仪，将压力从60 mmHg逐渐调高，不超过100 mmHg，见到套叠影逆行推进，由大变小至消失，大量气体进入回肠，结肠内压力下降，提示复位成功。如复位标志不清，套叠影消失但小肠内充气不明显，可休息片刻再进行1次。

(3) X线透视下钡剂灌肠：仅用于慢性肠套叠的疑难病例，方法与上述相似。

4. 灌肠复位成功标志　① 拔出肛管后排出大量带臭味的黏液血便和黄色粪水；② 患儿很快入睡，不再哭闹和呕吐；③ 腹部平软，原有包块消失；④ 灌肠后口服0.5～1 g药用炭，6～8小时有炭末排出，表示复位成功。

（三）手术复位

1. 手术指征　① 发病超过48小时，或全身情况差，有高热脱水、精神委靡及休克等；② 有腹膜刺激征及严重腹胀（病程可不超过48小时），X线检查腹部多个巨大液平面，怀疑有肠穿孔、肠坏死者；③ 灌肠复位失败，且有复套征象；④ 疑为

回肠与回肠的小肠型套叠;⑤ 肠套叠复发 3 次以上,或疑有器质性疾病。

2. 方法　根据病情选择进行肠套叠复位、肠切除吻合术或肠造瘘术等方法。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　注意患儿精神反应、哭闹、腹痛、呕吐、腹部包块及粪便性状及饮食情况。经灌肠复位后,安静入睡,停止呕吐,腹部包块消失,肛门排气及正常大便,表明症状缓解,肠套解除;如仍然烦躁不安,阵发性哭闹,腹部包块仍存在,注意肠套叠未复位或重新发生套叠,应及时处理。手术后患儿应注意胃肠减压,保持胃肠道通畅,预防感染及吻合口瘘,患儿排气、排便则显示胃肠功能恢复正常。

2. 预后　5%~8%患儿可有肠套叠复发,灌肠复位比手术复位的复发率高。

【治疗经验与解析】

1. 在水压或空气灌肠复位过程中,年龄愈小,肠壁愈薄,愈易引起穿孔,故对 3~4 个月的婴儿应特别谨慎,缓慢增加压力。如逐渐加压而肠套叠阴影不移动,形态无变化,应放弃灌肠复位改为手术治疗。

2. 在灌肠复位过程中,如看到灌入的水、空气或钡剂进入腹腔与肠间隙,使患儿稍呈立位即见膈下游离气体,患儿突然"安静",但面色苍白或发青,腹部突然膨胀,说明有灌肠穿孔,应立刻停止空气灌肠复位,紧急腹腔穿刺抽气减压,立刻手术治疗。

3. 对由恶性淋巴瘤、梅克尔憩室、肠息肉、肠肿瘤、肠蛔虫症、过敏性紫癜等引起的继发性肠套叠,复位可能未必成功,即使成功,有可能再发,宜早期手术或针对原发病进行相应治疗。

第八节　先天性巨结肠

先天性巨结肠(congenital megacolon)是由于遗传基因与环境因素使结肠远端和直肠肠管缺乏神经节细胞而发生痉挛性收缩,致使肠内容物通过发生障碍、近端肠管继发性扩张而形成巨结肠的肠道发育障碍性疾病。本病具有一定的家族倾向。在新生儿生后 2~3 日发病。根据缺乏神经节细胞的病变肠段狭窄段的长度,本病可分为常见型、短段型、长段型、全结肠型,以常见型多见。

【诊断标准】

1. 临床表现　生后 48 小时内无胎粪排出或仅排出少量,同时出现腹胀和呕吐。以后有顽固性便秘,不灌肠不排便,腹胀逐日加重。病程中可并发小肠结肠炎,突然腹泻、严重腹胀、高热、严重脱水及电解质紊乱。

2. 直肠指检　新生儿期直肠指检,当手指退出时,出现爆发性肛门大量排气、排便,腹胀即有所缓解。儿童期指检,直肠壶腹部空虚;短段型病例直肠内充满粪便。

3. X 线检查　① 腹部直立位平片:结肠低位肠梗阻的征象,近端结肠扩张,

盆腔无气体。② 钡剂灌肠摄片可见直肠、乙状结肠远端狭窄，乙状结肠近端及横结肠有明显的扩张，24 小时后复查仍有钡剂滞留。

4. 其他检查 ① 肛管直肠测压：直肠受膨胀刺激后，内括约肌无反射性放松，发生明显收缩，压力增高。此法不适用于 2 周内新生儿。② 直肠活检：直肠壁黏膜下层、肌层缺乏神经节细胞。③ 直肠黏膜组织化学检查：直肠黏膜乙酰胆碱含量与胆碱酯酶活性显著增强。

典型病例具有第 1～3 项可以确定诊断。个别病例症状、X 线检查不典型者即不全有第 1～3 项者，可采取第 4 项中之一的诊断方法，符合一项即可确诊。

【治疗方案】

（一）一般治疗 对存在营养不良、低蛋白血症的患儿应加强营养支持治疗，可给予静脉营养支持。

（二）保守治疗

1. 适应证 ① 诊断未确定或合并感染、全身情况和营养情况较差者。② 合并小肠结肠炎，宜先控制感染。

2. 目的 ① 改善全身状况和营养状况，增强对手术的耐受力。② 为手术做准备，术前准备 1～3 周，清除积存的粪便，控制感染。

3. 方法

(1) 保持每日排便：口服缓泻剂、润肠剂，如乳果糖，每日 5 ml 口服，保持每日排便。也可使用开塞露、甘油栓，刺激肛门括约肌，诱发排便。应用肉毒毒素，局部注射于肛门括约肌，使其松弛，保持排便，治疗 3 个月可缓解。

(2) 灌肠治疗：肛管插至扩张的结肠内，每日灌肠 1～2 次，用温热生理盐水，多次来回冲洗，每次排出量要与注入量相等或稍多，同时轻柔按摩腹部，以助积存的粪便排出。灌肠后如腹胀不改善，应保留肛管排气。切忌用清水灌肠，以防止水中毒。

(3) 扩肛治疗：对短段型病例，可在麻醉下强力扩张肛门括约肌，再每日扩肛，连续 3～6 个月。逐日增粗扩肛器，并加服缓泻剂，辅以灌肠，定期随访。

(4) 小肠结肠炎治疗：禁食、胃肠减压。温热生理盐水清洁灌肠，每日 2～3 次，留置肛管。静脉输液纠正水、电解质紊乱，补充血容量，应用广谱抗生素和甲硝唑。必要时可做回肠造口术或结肠造口术，待情况好转后再进行巨结肠根治术。

（三）手术治疗

1. 外科根治术 根治手术适用于体重>3 kg、全身情况良好者，一旦诊断明确，应尽早施行根治术。手术包括腹会阴入路巨结肠根治术、腹腔镜加会阴入路巨结肠根治术、经会阴入路巨结肠根治术。

2. 结肠造口术 对合并小肠结肠炎不能控制者，合并营养不良、贫血、高热而不能耐受根治术者，或保守治疗无效，尤其是新生儿病例，宜早日施行结肠造口

术。待年龄稍大、病情控制后进行根治手术。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　本病的并发症多发生在生后 2 个月内，如小肠结肠炎、肠穿孔、败血症。保守治疗后，注意腹胀是缓解还是逐渐加重；有无腹壁水肿等腹腔感染体征。注意排便情况，便秘有无加重，注意便秘突然转为腹泻，排出大量奇臭水样便为并发小肠结肠炎，要及时抢救；有无发热、呕吐、脱水等症状；有无电解质及酸碱平衡紊乱症状。保守治疗后，如腹胀不缓解，便秘加重，应早期手术。

2. 术后观察　术后并发症有吻合口狭窄、排便失禁、合并盆腔感染及结肠炎，注意有无发热，腹胀是否缓解，肛门有无脓性分泌物，有无排气，防止肠梗阻及大便失禁。必要时进行大便培养。每 3 个月随访，了解排便情况，有无便秘、腹泻、大便失禁等，进行直肠指检，必要时指导扩肛、灌肠及长期排便训练。

【治疗经验与解析】

1. 诊断未明确时，给予内科保守治疗，小儿用缓泻剂及导泻药应慎重，应从小剂量开始，防止过量导致腹泻。

2. 本病如能及时诊断治疗，效果满意，预后较好。如并发小肠结肠炎，死亡率高，应积极抢救，立即禁食并胃肠减压，补液，给予广谱抗生素，以抗革兰阴性杆菌为主，观察全身情况。一旦出现肠坏死、肠穿孔或腹膜炎体征，及时行肠造瘘术。

第九节　小儿腹泻

小儿腹泻(infantile diarrhea)是由多种病原、多种因素引起的以大便次数增多、大便性状改变为特点的一组消化道疾病。本病是儿科的常见病、多发病，2 岁以下婴幼儿多见。本病以夏秋季多见。由轮状病毒感染所致，多见于秋冬季节，大肠埃希菌感染等引起者以夏季多见。根据病因，小儿腹泻可分为：① 感染性腹泻：包括病毒、细菌、真菌、寄生虫等感染所致；② 非感染性腹泻：包括饮食性、症状性、过敏性和其他原因所致。

【诊断标准】　主要引自 2009 年中华医学会儿科学分会消化学组、感染学组《儿童腹泻病诊断治疗原则的专家共识》。

（一）诊断依据　根据家长和看护者对患儿大便性状改变（呈稀水便、糊状便、黏液脓血便）和大便次数比平时增多的主诉，可作出腹泻诊断（定量标准是每日粪便量>200 ml/m^2 即为腹泻）。

（二）腹泻分类诊断

1. 急性腹泻　病程≤2 周。

2. 迁延性腹泻　病程为 2 周至 2 个月。

3. 慢性腹泻　病程>2 个月。

（三）脱水程度与性质评估　脱水程度分轻、中、重三度（表 6－1），脱水性

质分等渗、低渗和高渗性脱水(表 6－2)。临床以等渗性脱水最多见。

表 6－1　脱水程度评估

脱水程度	轻　度	中　度	重　度
丢失体液(占体重%)	≤5	5～10	>10
精神状态	稍差	委靡或烦躁	嗜睡至昏迷
皮肤弹性	尚可	差	极差(捏起皮肤回复≥2 秒)
黏膜	稍干燥	干燥	明显干燥
前囟、眼窝	稍有凹陷	凹陷	明显凹陷
肢端	尚温暖	稍凉	凉或发绀
尿量	稍少	明显减少	无尿
脉搏	正常	增快	明显增快且弱
血压	正常	正常或稍降	降低、休克

表 6－2　脱水性质评估

性质	血清钠(mmol/L)	口渴	尿量	尿比重	精神	常见病例
等渗	130～150	有	少	高	委靡	>3 月龄、原健康小儿的急性腹泻
低渗	<130	不显	不少	低	委靡	伴有营养不良的腹泻或迁延性、慢性腹泻
高渗	>150	显著	极少	极高	烦躁	<3 月龄的腹泻，或高热未补充水分的肺炎

(四) 电解质、酸碱失衡判断

1. 代谢性酸中毒　① 轻度酸中毒：血 HCO_3^- 为 13～18 mmol/L；② 中度酸中毒：血 HCO_3^- 为 9～13 mmol/L；③ 重度酸中毒：血 HCO_3^- <9 mmol/L。轻者症状不明显，常被原发病所掩盖；重者表现精神委靡，唇周灰暗或口唇樱桃红色，呼吸增快或深长。新生儿、小婴儿酸中毒时呼吸改变常不典型，仅有精神委靡、拒食和面色苍白等症状。

2. 低钾血症　血清钾<3.5 mmol/L，表现精神委靡，肌张力减低，心音低钝，心律失常，腹胀，肠鸣音减少或消失。腱反射减弱或消失。心电图出现 T 波低平、倒置，S－T 段下移，Q－T 间期延长，U 波增大。

3. 低钙、低镁血症　血清钙<1.9 mmol/L，血清镁<0.65 mmol/L。两者常同时存在，表现为神经、肌肉兴奋性增强，手足抽搐，惊厥或震颤。活动性佝偻病和营养不良伴腹泻患儿更多见。

（五）不同病原所致肠炎临床诊断

1. 轮状病毒肠炎　① 秋冬季节多见。起病急，病初常伴上呼吸道感染症状，大便为蛋花汤样或黄色水样便，有少量黏液，一般无臭味。镜检白细胞偶见或无，常并发等渗性脱水和酸中毒等。病程 3～8 日。② 用 ELISA 法检测血中轮状病毒- IgM 阳性，或用电镜及免疫电镜检测粪便中轮状病毒阳性，或用 ELISA 法检测粪便中病毒抗原阳性，或用 PCR 技术检测粪便中病毒核酸阳性。

2. 致病性大肠埃希菌肠炎　① 好发生于 5～8 月份。起病较缓，大便腥臭，蛋花汤样或黄绿色，有黏液。镜检有脂肪球、黏液和少量白细胞。重症可伴发热、脱水及电解质紊乱。病程 1～2 周。② 大便细菌培养出大肠埃希菌。

3. 产毒性大肠埃希菌肠炎　① 好发生于 5～8 月份。起病较急。大便呈水样或蛋花样混有黏液，量多。镜检无白细胞。常伴脱水、电解质和酸碱平衡紊乱。病程 3～7 日。② 大便细菌培养出大肠埃希菌。

4. 侵袭性大肠埃希菌肠炎　① 起病急。腹泻频繁，大便呈黏胨状带脓血。镜检白细胞及红细胞较多，常可见吞噬细胞。多伴高热、恶心呕吐、腹痛、里急后重等中毒症状。② 大便细菌培养出大肠埃希菌。

5. 空肠弯曲菌肠炎　① 全年均可发病，但多见于夏季。起病急。大便呈黏液或脓血便，有腥臭。镜检见大量白细胞及数量不等的红细胞。多伴发热、腹痛较剧，可有脱水及酸中毒，亦可并发多器官功能损害。② 大便细菌培养出空肠弯曲菌。

6. 鼠伤寒沙门菌小肠结肠炎　① 全年均可发生，但夏秋季多见。以 2 岁内婴幼儿，尤以新生儿及婴儿发病最常见。发病较急，大便稀糊状带有黏胨或脓血，性质多变，有特殊臭味。镜检有红细胞、白细胞。严重者可出现脱水、酸中毒及全身中毒症状。亦可并发败血症等。病程迁延。② 大便细菌培养出鼠伤寒沙门菌。

7. 真菌性肠炎　① 多发生于营养不良、免疫功能低下或长期应用广谱抗生素者。多为白色念珠菌所致。大便黄稀多泡沫，有时呈豆腐渣样带黏液。常伴有鹅口疮。② 镜检可见真菌孢子及菌丝或大便真菌培养阳性。

【治疗方案】　主要引自 2009 年中华医学会儿科学分会消化学组、感染学组《儿童腹泻病诊断治疗原则的专家共识》。

（一）防治脱水

1. 预防脱水　从患儿腹泻开始，就给予口服足够的液体以预防脱水。母乳喂养儿应继续母乳喂养，并且增加喂养的频次及延长单次喂养的时间；混合喂养的婴儿，应在母乳喂养基础上给予口服补液盐（ORS）或其他清洁饮用水，ORS 为低渗 QRS，用氯化钠 2.6 g，枸橼酸钠 2.9 g，氯化钾 1.5 g，无水葡萄糖 13.5 g，加水至1 000 ml配成。人工喂养儿选择 ORS 或食物基础的补液，如汤汁、米汤水和酸乳饮品或清洁饮用水。建议在每次稀便后补充一定量的液体，<6 个月者，50 ml；6 个月至 2 岁者，100 ml；2～10 岁者，150 ml；10 岁以上的患儿能喝多少给多少，直

到腹泻停止。

2. 轻至中度脱水　口服补液及时纠正脱水，应用 ORS，用量(ml)＝体重(kg)×(50～75)。4 小时内服完；密切观察患儿病情，并辅导母亲给患儿服用 ORS 液。以下情况提示口服补液可能失败：① 持续、频繁、大量腹泻，每小时粪便＞10～20 ml/kg；② ORS 液服用量不足；③ 频繁、严重呕吐。如果临近 4 小时，患儿仍有脱水表现，要调整补液方案。4 小时后重新评估患儿的脱水状况，然后选择适当的方案。

3. 重度脱水　① 静脉输液：首先以生理盐水或 2∶1 等张液 20 ml/kg，于 30～60 分钟内静脉推注或快速滴注以迅速增加血容量，改善循环和肾脏功能；在扩容后根据脱水性质，等渗性脱水用 1/2 张含钠液，低渗性脱水用 2/3 张含钠液，高渗性脱水用 1/3 张含钠液。等渗性脱水选用 2∶3∶1 液，低渗性脱水选用 4∶3∶2液，按 80 ml/kg 继续静脉滴注，先补 2/3 量，婴幼儿静脉滴注 5 小时，较大儿童静脉滴注 2.5 小时。在补液过程中，每 1～2 小时评估 1 次患者脱水情况，如无改善，则加快补液速度。婴儿在补液后 6 小时，儿童在补液后 3 小时重新评估脱水情况，选择适当补液的方案继续治疗。一旦患儿可以口服，通常婴儿在静脉补液后3～4 小时，儿童在静脉补液后 1～2 小时，即给予 ORS。② 鼻饲管补液：重度脱水时如无静脉输液条件，立即转运到就近医院进行静脉补液，转运途中可以用鼻饲点滴方法进行补液。液体采用 ORS 液，以每小时 20 ml/kg 的速度补充，如患儿反复呕吐或腹胀，应放慢鼻饲点滴度，总量不超过 120 ml/kg。每 1～2 小时评估 1 次患者脱水情况。

4. 纠正酸中毒　轻、中度酸中毒可随输入混合含碱液体后，改善循环和肾功能而纠正；重症酸中毒应另用碱性溶液纠正。5%碳酸氢钠 ml 数＝(22－测得 HCO_3^- mmol/L)×体重(kg)，或＝｜－BE｜×0.5×体重(kg)，补充 1 mmol 的碱剂需 5%碳酸氢钠溶液 1.7 ml，即 5%碳酸氢钠 1 ml 为 0.6 mmol。

5. 纠正低钾血症　通常在治疗前 4～6 小时有排尿或输液后有尿时即可开始补钾。按低钾血症的程度补充氯化钾。一般剂量按每日 2～4 mmol/kg。缺钾症状明显时可增至 4～6 mmol/kg (1 mmol＝75 mg＝ 10%氯化钾 0.75 ml，13.3 mmol＝1 g＝10%氯化钾 10 ml)。氯化钾静脉滴注浓度常为 0.2% (27 mmol/L)，不超过 0.3% (40 mmol/L)。补钾时间不宜短于 8 小时。明显缺钾应连续补钾4～6 日以上。一般在 24 小时先补 1/2 量，后酌情继续补钾。缺钾时需补充钾(mmol)＝[4－测得血钾(mmol/L)]×0.6×体重(kg)。

6. 纠正低钙和低镁血症　对合并营养不良和佝偻病者，应早期补钙。补液纠酸后，血离子钙降低，可能出现低钙手足搐搦或惊厥，须及时补充钙剂。给予 10%葡萄糖酸钙溶液 1～2 ml/kg 加等量水稀释后静脉缓推或静脉滴注。当疑有低镁时，则给予 25%硫酸镁溶液每次 0.1 ml/kg，深部肌内注射，必要时重复使用。

7. 特殊情况下补液

(1) 伴有中至重度营养不良的腹泻：皮下脂肪少，对脱水程度易判断过重，患

儿容易低渗性脱水、低钾、低钙;肾浓缩功能差,脱水时尿量可正常;心功能差,补液过多过快易心力衰竭;患儿糖原贮存少,易低血糖。补液时注意总液量为估计量的 2/3,补液张力应用 2/3 张,重度营养不良者每小时速度<5 ml/kg,注意补充 0.3%的氯化钾并持续 1 周,必要时给予支持治疗。

(2) 新生儿腹泻:多为高渗性脱水,生后数日内血钾、氯、乳酸偏高,血钠、钙、碳酸氢盐偏低。补液用 1/3～1/4 张液体,生后 10 日内不补钾,有明显缺钾时可补,但每日<3 mmol/kg,浓度<0.15%。补液速度应慢,有脱水症状时每小时速度<10 ml/kg,无脱水症状时每小时速度<6 ml/kg。

(二) 继续喂养

1. 调整饮食　母乳喂养儿继续母乳喂养;小于 6 个月的人工喂养患儿可继续喂配方乳;大于 6 个月的患儿可继续食用已经习惯的日常食物,如粥、面条、稀饭、蛋、鱼末、肉末、新鲜果汁。鼓励患儿进食,如进食量少,可增加喂养餐次。避免给患儿喂食含粗纤维的蔬菜和水果以及高糖食物。病毒性肠炎常有继发性双糖酶(主要是乳糖酶)缺乏,对疑似病例可暂时给予改为低(去)乳糖配方奶,时间 1～2 周,腹泻好转后 2 周转为原有喂养的配方奶。

2. 营养治疗　① 糖源性腹泻:以乳糖不耐受最多见。治疗宜采用去双糖饮食,可采用去(或低)乳糖配方奶或豆基蛋白配方奶。② 过敏性腹泻:以牛奶过敏较常见。避免食入过敏食物,或采用口服脱敏喂养法,不限制已经耐受的食物。婴儿通常能耐受深度水解酪蛋白配方奶,如仍不耐受,可采用氨基酸为基础的配方奶或全要素饮食。③ 要素饮食:由氨基酸、葡萄糖、中链甘油三酯、维生素、微量元素等组成,适用于慢性腹泻、肠黏膜损伤、吸收不良综合征者。④ 静脉营养:用于少数重症病例,不能耐受口服营养物质、伴有重度营养不良及低蛋白血症者。给予 10%脂肪乳剂每日 2～3 g/kg、复方氨基酸每日 2～2.5 g/kg、葡萄糖每日 12～15 g/kg、脂溶性维生素注射液(维他利匹特)与水溶性维生素注射液(水乐维他),每日维持液量 120～150 ml/kg,热量 50～90 kcal/kg。

(三) 补锌治疗　急性腹泻病患儿能进食后即予以补锌治疗,大于 6 个月的患儿,每日补充含元素锌 20 mg,小于 6 个月的患儿,每日补充元素锌 10 mg,共 10～14 日。元素锌 20 mg 相当于硫酸锌 100 mg,葡萄糖酸锌 140 mg。甘草锌每包 1.5 g 含有元素锌 4 mg。均分为每日 2～3 次口服。口服锌应该在饭前 1～2 小时服用。

(四) 合理使用抗生素

1. 应用原则　腹泻患儿需行粪便的常规检查和 pH 试纸检测。① 急性水样便腹泻在排除霍乱后,多为病毒性或产肠毒素性细菌感染,常规不使用抗生素类药;② 黏液脓血便多为侵袭性细菌感染,须应用抗生素,药物可根据当地药敏情况的经验性选用;③ 用药后 48 小时,病情未见好转,可考虑更换抗生素,用药的第 3 日须进行随访;④ 强调抗生素疗程要足够;⑤ 应用抗生素前应首先行粪便标本的

细菌培养和病原体检测，以便依据分离出的病原体及药物敏感试验结果选用和调整抗菌药物。

2. 抗生素　常用口服抗生素如庆大霉素，每日 10～15 mg/kg，阿莫西林每日 50 mg/kg，头孢羟氨苄每日 30 mg/kg。利福昔明干混悬剂，6 岁以上儿童，每次 0.1～0.2 g，每日口服 4 次。静脉用抗生素有氨苄西林、美洛西林、头孢噻肟、头孢曲松、头孢哌酮、头孢他啶、氨曲南等。假膜性肠炎停用广谱抗生素，用甲硝唑、替硝唑、奥硝唑或利福平治疗。腺病毒肠炎可用更昔洛韦，每次 5 mg/kg，每 12 小时 1 次静脉滴注。真菌性肠炎应及时停用广谱抗生素，用制霉菌素每日 5 万～10 万 U/kg口服，或大蒜素每次 1～1.5 mg/kg，每日 3 次口服，也可静脉滴注治疗。

（五）其他治疗方法

1. 肠黏膜保护剂　如蒙脱石散（思密达或必奇），<1 岁每次 1/3 袋，每日 3 次餐前 30 分钟口服；1～2 岁，每次 1/2 袋，每日 3 次口服；2～3 岁，每次 1/2 袋，每日 4 次口服；>3 岁每次 1 袋，每日 3 次服用。

2. 微生态疗法　给予益生菌如双歧杆菌、乳酸杆菌等，常用丽珠肠乐、米雅 A、妈咪爱、整肠生、培菲康、乐托尔、金双歧、宝乐安、亿活等制剂。

3. 补充维生素 A　每日 1 500～2 000 U 口服。有助于肠黏膜上皮细胞修复。

4. 抗分泌药物　用于水样便的分泌性腹泻患儿。消旋卡多曲（海兰赛散，杜拉宝），每日 1.5 mg/kg，分 3 次口服，每日总量<6 mg/kg，疗程 3～5 日。不良反应少，偶见嗜睡、皮疹、恶心、腹痛。禁用于黏液脓血便的侵袭性细菌感染、抗生素诱发的肠炎、发热患儿。

5. 减缓肠蠕动药　用于水样便的分泌性腹泻患儿。洛哌丁胺（易蒙停），用于>5 岁患儿，每次腹泻后口服 2 mg，每日总量<16 mg。禁用于黏液脓血便的侵袭性细菌感染、抗生素诱发的肠炎、发热患儿。

6. 中医治疗　采用辨证方药、针灸、穴位注射及推拿等方法，尤其适用于营养不良或迁延性、慢性腹泻者。

（六）家庭治疗　无脱水征和轻度脱水的腹泻患儿可在家庭治疗，医生应向家长宣传家庭治疗四原则：包括给患儿口服足够的液体以预防脱水、锌的补充、持续喂养患儿，以及对病情未好转或出现下列任何一种症状的患儿须及时送医院：① 腹泻剧烈，大便次数多或腹泻量大；② 不能正常饮食；③ 频繁呕吐、无法口服给药者；④ 发热（<3 个月的婴儿体温>38℃，3～36 个月幼儿体温>39℃）；⑤ 明显口渴，发现脱水体征，如眼窝凹陷、泪少、黏膜干燥或尿量减少等，神志改变，如易激惹、淡漠、嗜睡等；⑥ 粪便带血；⑦ 年龄<6 个月、早产儿，有慢性病史或合并症。

【疗效观察与随访】　治疗后观察腹泻情况，大便次数与性状有无好转。观察脱水情况，记录患儿液体出入量，观察患儿意识状态，有无口渴、皮肤及黏膜干燥，有无眼窝及前囟凹陷、尿量减少，呕吐次数及量等，比较治疗前后脱水的变化。

【治疗经验与解析】

1. WHO 和联合国儿童基金会的腹泻治疗指南中，推广近年来两项治疗腹泻病的重要成果，第一是低渗 ORS 配方，第二是补锌。过去的标准 ORS 配方是氯化钠 3.5 g，枸橼酸钠 2.9 g，氯化钾 1.5 g，葡萄糖 20 g，加水至 1 000 ml，总渗透压为 311 mmol/L。低渗 ORS 的配方如前述，减少了氯化钠和葡萄糖，使总渗透压减至 245 mmol/L。霍乱患儿的粪便排钠多，应用标准 ORS 合适。而非霍乱的腹泻患儿，粪便排钠少，应用标准 ORS 已不合适，虽可纠正脱水，但不能减少腹泻的粪便排出量、腹泻次数和腹泻持续时间。在多个国家的多中心、双盲、随机研究表明，在非霍乱的腹泻患儿，与标准 ORS 相比，低渗 ORS 不仅纠正脱水，还可减少腹泻的粪便排出量，缩短腹泻持续时间，减少呕吐次数。由于国内尚无低渗 ORS，因此，可告知家长，将标准 ORS 每包冲水量由 500 ml 增加至 750 ml。

2. 补锌是近年来两项治疗腹泻病的重要成果之一。锌可促进肠黏膜再生，缺锌可使肠绒毛萎缩、肠道双糖酶活性下降。发展中国家儿童缺锌较为普遍，我国儿童缺锌为 18.4%～37.2%，在腹泻时锌大量丢失，加剧了锌缺乏。血锌越低，腹泻时间越长。补锌可减少腹泻次数、粪便排出量、腹泻病程。补锌 2～3 个月后可减少腹泻患病率。因此 WHO 建议腹泻患儿均应补锌治疗。

3. 重度脱水患儿治疗中，快速补液应用 2∶1 等张含钠液，在有利于纠正腹泻脱水的同时又有利于纠正脱水时合并的酸中毒，在临床应用时取得良好的效果。感染性休克的快速扩容应用生理盐水，而腹泻脱水不同于感染性休克，液体疗法应有不同的方案。腹泻期间，水分和电解质（钠、氯化物、钾和碳酸盐）通过稀便大量丢失。所以腹泻脱水补液时要补充以上物质。2∶1 等张含钠液含有钠、氯化物和碳酸盐，因而为合适的液体；同时因配制时常以 5%～10% 葡萄糖液稀释，因而也提供葡萄糖，有助于预防低血糖。生理盐水虽也为等张液，但不含碱性液，所以不利于纠正腹泻脱水时的酸中毒。

4. 国内学者调查研究表明，70% 的腹泻不需要应用抗生素治疗。如果大便稀水样或蛋花汤样，量多，大便脓细胞<5 个/HP，多为病毒性或非侵袭性细菌感染，不需要应用抗生素，如应用后会导致肠道菌群紊乱，加重腹泻。如果大便量少，有黏液带脓血，大便脓细胞≥5 个/HP，多为侵袭性细菌感染，需要应用抗生素。

5. 对于呕吐频繁的患儿，先禁食 2～3 小时，然后少量喂水或米汤，从 5 ml 开始喂，每次加 5 ml，逐渐增多，每次间隔 10 分钟，可促进胃蠕动，使呕吐停止。对呕吐频繁剧烈的婴幼儿，可在禁食的情况下仍呕吐黏液，家长会迫切要求止呕，应用甲氧氯普胺肌内注射后往往无效，而用氯丙嗪 0.5～1 mg/kg 肌内注射后可立即止吐，患儿在用药后入睡。由于甲氧氯普胺用后部分患者可出现锥体外系的不良反应，现已少用。

6. 对于超过 1 周的病毒性或非侵袭性细菌感染，或侵袭性细菌感染经抗生素治疗后转为稀水样大便的患儿，病程超过 1 周仍未痊愈，这时多有肠功能紊乱和肠道菌群紊乱，应用中医推拿方法治疗常有奇异疗效，常经过 1～2 次推拿即可

治愈。

7. 婴儿过敏性小肠结肠炎，是对食物过敏的免疫反应，以结肠、直肠炎性改变为特征的疾病，占全部婴儿结肠炎发病人数的 20%。最常见的是对牛奶和大豆配方食品过敏。因此，对于反复性黏液性血便的婴儿慢性腹泻，大便常规检查白细胞(+)，当抗感染治疗、微生态制剂、去乳糖配方奶粉处理后，仍不能控制腹泻，应进行皮肤过敏源检测、食物过敏源测定，必要时可进行食物激发试验和有创"电子肠镜"检查。如应用氨基酸配方奶粉后，腹泻消失，则可明确过敏性小肠结肠炎的诊断。

第十节　急性阑尾炎

急性阑尾炎(acute appendicitis)是由于阑尾腔的梗阻、细菌感染、痉挛等因素导致的阑尾急性炎症性疾病。根据病理学和临床病情发展的演变，可分为 3 个阶段，即单纯性(卡他性)、化脓性、坏疽性阑尾炎，可因穿孔而发展为弥漫性腹膜炎，少数年长儿可发展为阑尾周围脓肿。小儿急性阑尾炎多见于 6～12 岁儿童，2 岁以下罕见。

【诊断标准】

1. 临床表现　① 急性起病，年长儿腹痛，可伴呕吐，持续 6 小时以上，屈膝缩腹状，腹部怕震怕碰，难以行走活动，腹痛后逐渐发热。婴儿多以呕吐、哭闹为主，病初可发热。② 右下腹麦氏点固定性压痛，病情进展后可有腹肌紧张、反跳痛。

2. 实验室检查　外周血白细胞显著升高，中性粒细胞增多，核左移。

3. 鉴别诊断　排除急性肠系膜淋巴结炎、肠蛔虫症、过敏性紫癜、美克尔憩室炎、卵巢囊肿扭转、回盲部结核等。

4. 病理检查　手术后病理检查证实阑尾炎病理类型。

具有上述第 1～3 项可临床诊断为急性阑尾炎，同时具有第 4 项可做病理学确诊。

【治疗方案】

（一）一般治疗　卧床休息，给流质或半流质饮食。如呕吐、脱水时可静脉补液，纠正水、电解质平衡紊乱。

（二）抗生素治疗　早期单纯性阑尾炎在准备手术同时应用抗生素治疗，可应用头孢曲松、甲硝唑、氨苄西林、头孢噻肟、头孢哌酮、头孢他啶、氨曲南等。

（三）手术治疗

1. 阑尾切除术　小儿单纯性阑尾炎转为化脓性阑尾炎比成人快，小儿在发病 6～12 小时内，成人在 1～2 日转为化脓性阑尾炎。因此，一旦确诊为急性阑尾炎须立刻进行阑尾切除术。有腹肌紧张时多为化脓性阑尾炎或坏疽性阑尾炎，应尽早手术治疗。对阑尾穿孔而发展为弥漫性腹膜炎者立刻手术。对已形成阑尾周

围脓肿的年长儿，可先应用抗生素治疗，控制感染后及时手术；若局部粘连严重，则只进行引流，以后再进行阑尾切除术。近年来可用腹腔镜进行阑尾检查及阑尾切除术。

2. 并发症处理

(1) 残余脓肿：见于阑尾穿孔后弥漫性腹膜炎者术后 7～14 日。可发生盆腔脓肿、肠间隙脓肿、膈下脓肿、肝脓肿等，表现为体温下降后又上升，血白细胞增多。在积极抗感染、支持治疗的同时，可在 B 超引导下定位穿刺引流或手术切开引流。

(2) 粘连性肠梗阻：见于阑尾穿孔后弥漫性腹膜炎者术后。在术后 10 日内发生肠梗阻与感染有关，可进行抗感染、胃肠减压等治疗。保守治疗后，手术 1 个月后仍存在肠梗阻应再次手术治疗。

(3) 粪瘘：多见于阑尾周围病变严重者手术后，应再次手术治疗。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　保守治疗时观察腹痛、压痛范围、腹肌紧张、反跳痛情况，检查体温、血常规、水与电解质等。对弥漫性腹膜炎者，注意有无休克、败血症、DIC 等临床表现。术后有无残余脓肿。对手术治疗后患者，注意有无排气，有无粘连性肠梗阻。发生感染性休克时，治疗见“感染性休克”一节；发生败血症时，治疗见“败血症”一节。

2. 术后随访　手术后 1 月内随访排便情况、体温变化，有无再次腹痛。注意术后并发症。

【治疗经验与解析】

1. 对腹痛不足 6 小时的患儿，不能确诊可先观察；如超过 12 小时仍高度怀疑急性阑尾炎者，应开腹探查，进行阑尾切除术。在阑尾发生坏疽时，可出现剧烈跳痛，穿孔之前疼痛达到顶峰，穿孔时阑尾内容物流出，疼痛缓解，这时不应误认为病情好转，应立刻手术。

2. 由于小儿急性阑尾炎病情发展快，一旦诊断，不宜保守治疗，须早期手术治疗。由于确诊为阑尾炎时患儿多为化脓性、坏疽性阑尾炎或已穿孔，因此易发生术后并发症，须重视术后随访。

3. 蛔虫性阑尾炎见于服用不足量的驱虫药之后，蛔虫钻入阑尾所致，可发生阑尾尖端穿孔、蛔虫性腹膜炎。患儿自觉腹部症状重，阵发性腹部绞痛，多在数小时内就诊，体检右下腹有痛觉过敏及压痛，肌紧张不明显并与主诉疼痛程度不符。应及时手术治疗。

第十一节　婴儿肝炎综合征

婴儿肝炎综合征(infantile hepatitis sydrome)又称婴儿胆汁淤积症，是起病于婴儿(尤其是＜3 个月)，由于感染、先天性代谢异常、胆管胆道异常等原因导致的、

以胆汁淤积、肝细胞性黄疸、肝大和肝功能异常为特征的一组临床症候群。本病病因多样,包括宫内和围生期 TORCH 等感染、先天性遗传代谢性疾病,如糖、氨基酸、脂质、胆汁酸代谢异常,Alagille 综合征、α-抗胰蛋白酶缺乏症、柠檬素(citrin)缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症(NICCD)、新生儿硬化性胆管炎、进行性家族性肝内胆汁淤积症、先天性肝纤维化、先天性胆道闭锁、先天性胆总管囊肿、先天性肝内胆管扩张症等。在病因明确之前,统称为婴儿肝炎综合征,一旦病因明确,即按原发病进行病因诊断,不再诊断婴儿肝炎综合征。

【诊断标准】

1. 临床表现 ① 黄疸:多为生理性黄疸持续不退或退而复现。② 肝大:<1 岁右肋下>3 cm,1～3 岁右肋下>2 cm,3～7 岁右肋下>1 cm,>7 岁右肋下扪及肝脏。B 超检查肝脏上下径,,新生儿>5 cm,婴幼儿>6 cm,学龄前期儿童>7 cm,学龄期(<10 岁)>10 cm,学龄期(>10 岁)>12 cm。可伴有脾大。③ 大便黄色,可转为淡黄,或发白。尿呈黄色或深黄色。

2. 肝功能异常 ① 结合胆红素和未结合胆红素均升高。② 丙氨酸氨基转移酶升高,甲胎蛋白持续增高。③ 胆汁淤积时谷氨酰转肽酶、碱性磷酸酶、5′-核苷酸酶升高。

3. 病因分析 进行 TORCH、肝炎病毒、EB 病毒等病原体检查,甲状腺素、血糖检测,肝胆脾等影像学检查,肝脏同位素扫描,串联质谱技术分析,十二指肠抽吸液检查,内镜下逆行胰胆管造影,磁共振胰胆管造影,酶学、染色体、基因检测等。

具备上述第 1、2 项,可诊断为婴儿肝炎综合征。进行病因分析明确病因后,诊断为相应疾病,不再诊断婴儿肝炎综合征。

【治疗方案】 部分引自 2004 年中华医学会传染病与寄生虫学会《婴儿肝病综合征诊治修订方案》。

(一)一般治疗

1. 饮食 加强营养,补充脂溶性维生素如维生素 A、维生素 D、维生素 E、维生素 K。也补充维生素 B 和维生素 C、微量元素等。呕吐严重或进食过少者可静脉给予葡萄糖以维持营养。

2. 病因治疗 查明病因后,按原发病的治疗原则进行治疗。

(二)保肝降酶药

1. 利胆退黄 ① 苯巴比妥(鲁米那):黄疸严重时可口服苯巴比妥(鲁米那),每日 5 mg/kg,分为 3 次口服。② 熊去氧胆酸:每次 3 mg/kg,每日 3 次口服,用 1～2 个月。胆道阻塞、胆囊炎、胆管炎禁用。③ 茵栀黄颗粒剂:每次 1/3～1/2 包,每日 3 次口服。茵栀黄注射液,每日 5 ml/kg 静脉滴注,每日 1 次,用于轻中度黄疸患者。疗程 1 个月。④ 苦黄注射液:每日 5 ml/kg 静脉滴注,每日 1 次,用于轻中度黄疸患者。疗程 1 个月。黄连、茵陈、大黄在血液中可取代胆红素与白蛋

白结合，使游离胆红素升高，有诱发胆红素脑病的可能。苦黄注射液中含有大黄、茵陈，对新生儿应慎用。

2. 保肝降酶　① 能量合剂：可应用 ATP 20 mg、辅酶 A 50 U、维生素 C 0.5 g 加入 10%葡萄糖溶液 100 ml 中静脉滴注，每日 1 次。② 甘草制剂：美能，含有甘草酸苷，每日 1 次，每次 1/2～1 片。甘草酸(强力宁)，剂量为每日 0.8～1.5 ml/kg，加于 10%葡萄糖液 100 ml 中，每日 1 次静脉滴注。疗程 1 个月。不良反应少，偶见胸闷、低血钾、血压升高。甘草酸二铵(甘利欣)，每次 3 mg/kg，每日 1 次静脉滴注，或每日 3 次口服，疗程 1 个月。不良反应少，偶见上腹不适，血压升高。异甘草酸镁注射液，每日 5 ml 静脉滴注，疗程 2～4 周。③ 果糖二磷酸钠：每日 100～200 mg/kg，每日 1 次静脉滴注，3～4 周为 1 个疗程。也可口服，每次 2 片，每日 3 次。④ 还原型谷胱甘肽(古拉定)：每次 10～20 mg/kg 肌内注射或静脉滴注，每日 1 次，1～2 个月为 1 个疗程。无明显不良反应，偶有皮疹。⑤ 联苯双酯：每次 0.5～1 mg/kg，每日 3 次口服，在转氨酶正常后继用 1 个月。合并肝硬化不宜使用。该药近期降酶效果好，停药后易反弹，再用药仍有效。⑥ 葡醛内酯：<5 岁每次 50 mg，每日 3 次口服。不良反应少，偶有面红、胃肠不适。⑦ 肝细胞生长因子：每日2 mg/kg静脉滴注，每日 1 次，疗程 1～2 个月，无明显不良反应。

3. 其他治疗　凝血因子缺乏者可应用维生素 K 或凝血酶原复合物。低蛋白血症者可应用白蛋白制剂。合并感染可适当选择抗生素、抗病毒药物，如更昔洛韦、干扰素等。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察黄疸、肝大、肝功能等改变。观察药物不良反应。

2. 随访　1～3 个月内随访检查肝功能、胆红素等。

【治疗经验与解析】　本病的多数病例，由于检测手段的限制，在疾病早期难以明确病因。因此，治疗以对症处理为主。在治疗的同时，应尽可能查明病因，以免延误病因治疗。如氨基酸谱的异常和肝脏脂肪变性高度提示 NICCD，可进行 SLC25A13 基因检测或淋巴细胞 citrin 蛋白检测。对先天性胆道闭锁患儿，须在生后 3 个月内手术，否则发展为肝硬化，丧失手术机会。巨细胞病毒等感染也可发展为肝硬化，因此早期明确病因，及时进行病因治疗是非常必要的。过去曾经应用泼尼松治疗婴儿肝炎综合征，现一般不主张应用。

第十二节　急性胰腺炎

急性胰腺炎(acute pancreatitis)是指由多种病因导致的、以胰酶激活引起胰腺组织自身消化为特征的急性胰腺局部化学性炎症，伴或不伴其他器官功能改变的胰腺疾病。儿童急性胰腺炎多见于 4 岁以上小儿，其病因主要有：① 暴饮暴食：多为高脂饮食，而乙醇中毒少见；② 感染：腮腺炎病毒等病原体感染；③ 特发性：原因不明；④ 胆源性：胆道蛔虫症、胆胰管畸形、胆总管囊肿、先天性 Oddi 括约肌异

常、胆结石等；⑤ 外伤性：腹部挤压伤等；⑥ 医源性：应用大剂量糖皮质激素、化疗药物如左旋门冬氨酸酶等、手术等；⑦ 继发性：继发于 SLE、过敏性紫癜、川崎病等。除胆源性之外，其他病因属于非胆源性。根据病理表现分为：① 急性水肿性胰腺炎：占 90%以上；② 急性出血坏死性胰腺炎。

【诊断标准】 引自 2004 年中华医学会消化学分会胰腺疾病学组《中国急性胰腺炎诊治指南(草案)》。

1. 急性胰腺炎 ① 临床上表现为急性、持续性腹痛(偶无腹痛)，血清淀粉酶活性增高≥正常值上限 3 倍，影像学提示胰腺有或无形态改变，排除其他疾病者。② 可有或无其他器官功能障碍。少数病例血清淀粉酶活性正常或轻度增高。

2. 轻症急性胰腺炎 ① 具备急性胰腺炎的临床表现和生化改变，而无器官功能障碍或局部并发症，对液体补充治疗反应良好。② Ranson 评分＜3，或 APACHE－Ⅱ评分＜8，或胰腺 CT 分级为 A、B、C。

3. 重症急性胰腺炎 具备急性胰腺炎的临床表现和生化改变，且具有下列之一者：① 局部并发症(胰腺坏死，假性囊肿，胰腺脓肿)；② 器官衰竭；③ Ranson 评分≥3；④ APACHHE－Ⅱ评分≥8；⑤ 胰腺 CT 分级为 D、E。

(1) 暴发性胰腺炎：为早期重症急性胰腺炎，其定义为：重症急性胰腺炎患者发病后 72 小时内出现下列之一者：① 肾衰竭(血清肌酐＞176.8 μmol/L)；② 呼吸衰竭(PaO_2≤60 mmHg，1 mmHg＝0.133 kPa)；③ 休克(儿童标准参见“感染性休克”一节，持续 15 分钟)；④ 凝血功能障碍[凝血酶原时间＜70%和(或)部分凝血活酶时间＞45 秒]；⑤ 败血症(体温＞38.5℃、白细胞＞16.0×10^9/L、剩余碱≤4 mmol/L，持续 48 小时，血或抽取物细菌培养阳性)；⑥ 全身炎症反应综合征(儿童标准参见“感染性休克”一节，持续 48 小时，血或抽取物细菌培养阴性)。

(2) 胰腺 CT 扫描分级：① A 级：正常胰腺；② B 级：胰腺实质改变，包括局部或弥漫的腺体增大；③ C 级：胰腺实质及周围炎症改变，胰周轻度渗出；④ D 级：除 C 级外，胰周渗出显著，胰腺实质内或胰周单个液体积聚；⑤ E 级：广泛的胰腺内、外积液，包括胰腺和脂肪坏死，胰腺脓肿。

【治疗方案】 主要引自 2004 年中华医学会消化学分会胰腺疾病学组《中国急性胰腺炎诊治指南(草案)》。

(一) 一般治疗

1. 监测内容 包括血、尿常规测定，粪便隐血、肾功能、肝脏功能测定、血糖测定、心电监护、血压监测、血气分析、血清电解质测定、胸片、中心静脉压测定。动态观察腹部体征和肠鸣音改变。记录 24 小时尿量和出入量变化。上述指标可根据患者具体病情作相应选择。

2. 禁食 发病初期常规禁食。对有严重腹胀、麻痹性肠梗阻者应进行胃肠减压。在患者腹痛、腹胀减轻或消失、肛门排气时可以考虑开放饮食，开始以碳水化合物为主，逐步过渡至低脂饮食，不以血清淀粉酶活性高低作为开放饮食的必要

条件。

3. 补液　补充晶体液、右旋糖酐，维持中心静脉压正常，每小时尿量＞1 ml/kg。应注意输注白蛋白和补充微量元素、维生素。血钙降低者可应用10%葡萄糖酸钙，1～2 ml/kg稀释1～2倍后静脉滴注。血糖升高者，应用葡萄糖溶液，每4 g葡萄糖需加入1 U胰岛素。纠正低钾血症。

4. 营养支持　轻症急性胰腺炎患者，只需短期禁食，故不需肠道或肠外营养。重症急性胰腺炎患者，① 第一阶段：应以全胃肠外静脉营养为主，一般需2～3周。待病情趋向缓解，则考虑实施肠内营养。② 第二阶段：肠内营养2～3周，将鼻饲管放置十二指肠悬肌（Treitz韧带）远端，输注能量密度为4.187 J/ml的要素营养物质。如能量不足，可辅以肠外营养，并观察患者的反应，如能耐受，则逐渐加大剂量。应注意补充谷氨酰胺制剂。对于高脂血症患者，应减少脂肪类物质的补充。进行肠内营养时，应注意患者的腹痛、肠麻痹、腹部压痛等胰腺炎症状和体征是否加重，并定期复查电解质、血脂、血糖、总胆红素、血清白蛋白水平、血常规及肾功能等，以评价机体代谢状况，调整肠内营养的剂量。③ 第三阶段：逐步过渡到口服饮食。

（二）药物治疗

1. 镇痛　重症急性胰腺炎疼痛剧烈时考虑镇痛治疗。在严密观察病情下，可肌内注射盐酸哌替啶，每次1 mg/kg。禁用吗啡，吗啡可收缩奥狄括约肌。也可应用0.1%的普鲁卡因100～250 ml静脉滴注，每日2次，以静脉封闭、止痛解痉。

2. 胆碱能受体拮抗剂　如阿托品、山莨菪碱（654-2）等，可解痉和减少胰酶分泌，但会诱发或加重肠麻痹，在肠鸣音减少、腹胀的患者（血钾正常）不宜使用。阿托品每次0.03～0.05 mg/kg肌内注射，必要时4～8小时重复1次。山莨菪碱每次0.5 mg/kg肌内注射或静脉滴注，每日2次。

3. 抑制胰腺分泌或胰酶药　多用于重症急性胰腺炎治疗。生长抑素（思他宁），每日50～60 μg/kg，加入葡萄糖或生理盐水中静脉滴注，应用7～14日，轻症急性胰腺炎3～5日。应用初期可出现血糖下降，静脉滴注速度过快可恶心、呕吐。奥曲肽（善宁，善得定）每次2～3 μg/kg皮下注射，每6～8小时1次，重症急性胰腺炎可静脉滴注，可有消化道不良反应。抑肽酶（赫泰林），皮试阴性后应用，每日56～278 U，加入葡萄糖溶液静脉滴注，连用7～10日。加贝酯为磷脂酶A_2抑制剂，每日4～6 mg/kg，每日1～2次加入葡萄糖溶液静脉滴注，3日后减量至每日2 mg/kg，疗程7～10日。乌司他丁（洛安），每日2.5～5万U加入葡萄糖溶液静脉滴注，疗程7～10日。

4. H_2受体拮抗剂或质子泵抑制剂　可通过抑制胃酸分泌而间接抑制胰腺分泌，可预防应激性溃疡的发生。剂量与用法参见“消化性溃疡”一节。

5. 血管活性药物　多用重症急性胰腺炎，改善胰腺和其他器官微循环。如前列腺素E_1制剂、血小板活化因子拮抗剂、丹参制剂等。

6. 抗生素　对于非胆源性轻症急性胰腺炎不推荐常规使用抗生素。对于胆源性轻症急性胰腺炎或重症急性胰腺炎应常规使用抗生素。胰腺感染的致病菌主要为革兰阴性菌和厌氧菌等肠道常驻菌。抗生素的选择应注意，抗菌谱以革兰阴性菌和厌氧菌为主、脂溶性强、有效通过血胰屏障为三大原则。可应用头孢他啶、头孢噻肟、亚胺培南、甲硝唑、利福平、复方新诺明、克林霉素等。疗程为7～14日，特殊情况下可延长应用。临床上无法用细菌感染来解释发热等表现时，应考虑到真菌感染的可能，可经验性应用抗真菌药，同时进行血液或体液真菌培养。

7. 免疫增强剂　对于重症急性胰腺炎病例，可选择性应用免疫增强制剂。

8. 防治肠道功能衰竭　对于重症急性胰腺炎患者，应密切观察腹部体征及排便情况，监测肠鸣音的变化。及早给予促肠道动力药物口服，如乳果糖等；给予微生态制剂调节肠道细菌菌群；应用谷氨酰胺制剂保护肠道黏膜屏障。病情允许下，尽节恢复饮食或实施肠内营养对预防肠道衰竭具有重要意义。

9. 全身或其他器官并发症治疗　休克、呼吸衰竭、弥散性血管内凝血、急性肾衰竭、多器官功能障碍综合征的治疗参见相关章节。上消化道出血参见“消化性溃疡”一节。

（三）内镜治疗　适应证：① 对于怀疑或已经证实的胆源性急性胰腺炎，如果符合重症指标，和(或)有胆管炎、黄疸、胆总管扩张。② 最初判断是轻症急性胰腺炎、但在治疗中病情恶化者。应行鼻胆管引流或内镜下括约肌切开术(EST)。③ 胆石症需要进行内镜下括约肌切开取石术。④ 胰腺假性囊肿并感染和胰管阻塞、胆总管囊肿和先天性胰腺形态异常并发重症胰腺炎，需进行内镜下切开引流术。

（四）手术治疗　适应证：① 坏死胰腺组织继发感染者，或伴发腹膜炎，保守治疗72小时无效。② 急性胰腺炎伴假性囊肿，若假性囊肿直径>6 cm，且有压迫现象和临床表现，可行穿刺引流或外科手术引流。③ 胰腺脓肿。④ 外伤性胰腺炎并胆管或胰管破裂。⑤ 严重的胆源性重症胰腺炎，内镜下无法取出胆结石。⑥ 诊断未明确，疑有胃穿孔、肠梗阻等其他急腹症。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗肝肾功能、血糖、血和尿淀粉酶、血压、血气分析、血清电解质等，进行心电监护中心静脉压测定。动态观察腹部体征和肠鸣音改变。记录24小时尿量和出入量变化。动态观察血C反应蛋白(CRP)，第3日CRP升高，发病72小时后CRP>150 mg/L提示胰腺组织坏死。

2. 预后　轻症急性胰腺炎经过非手术治疗后，3～7日症状消失，逐渐痊愈。重症急性胰腺炎病情严重，预后较差，可分期：① 急性反应期：自发病至2周左右，常可有休克、呼吸衰竭、肾衰竭、脑病等主要并发症。② 全身感染期：2周至2个月左右，以全身细菌感染、深部真菌感染或双重感染为其主要临床表现。③ 残余感染期：时间为2～3个月以后，主要临床表现为全身营养不良，存在腹膜后或腹腔内残腔，常常引流不畅，窦道经久不愈，伴有消化道瘘。

【治疗经验与解析】

1. 儿童急性胰腺炎的病因与成人有所不同，胆源性急性胰腺炎少见，如有则多为胆道蛔虫症；而暴饮暴食、腮腺炎病毒感染多见；特发性占 1/3。儿童急性胰腺炎 90%是轻症急性胰腺炎，因此，治疗主要是禁食、补液、应用胆碱能受体拮抗剂、H_2受体拮抗剂或质子泵抑制剂、抗生素。一般应用抑制胰腺分泌或胰酶药较少，该类药物多用于重症急性胰腺炎。

2. 复发性急性胰腺炎的主要原因是先天性肝胰壶腹括约肌（Oddi 括约肌）异常、胰腺分离畸形。经胰管括约肌测压后证实肝胰壶腹括约肌异常的患者，进行内镜下肉毒杆菌素局部注射，注射剂量为 100 U，治疗后 9 个月内胰腺症状未再发生。还可行球囊扩张术、支架置入术、内窥镜下括约肌切开术。

3. 氟尿嘧啶可以抑制核糖核酸和脱氧核糖核酸的合成。在急性胰腺炎时，用氟尿嘧啶可阻断胰腺外分泌细胞合成和分泌胰酶。有学者报告用氟尿嘧啶治疗急性胰腺炎，能阻断其病程的发展，并使血淀粉酶、胰蛋白酶下降，病死率与痊愈时间均减少。

第十三节　功能性便秘

功能性便秘（functional constipation）主要是由于饮食因素、肠道功能失常等原因导致结肠吸收水分增多，大便干燥硬结，排便时间间隔较久（>2 日）或虽有便意但排不出大便的一种症状。按节段性结肠传输时间将便秘分为：① 慢传输型；② 出口梗阻型；③ 混合型；④ 结肠传输时间正常型。功能性便秘的病因包括饮食不足、食物中蛋白质偏多而纤维素偏少、肠功能失常、不按时大便、精神饮食等。

【诊断标准】 引自 2006 年国际胃肠会议《儿童功能性胃肠病的罗马Ⅲ诊断标准》。

1. 新生儿至 4 岁幼儿，1 个月内须具备以下≥2 项：① 每周排大便≤2 次；② 在自己能够控制排便后，每周至少出现 1 次粪溺（注：指在睡眠、肛门排气等情况时，少量粪便不自主排出）；③ 有大便潴留病史；④ 有排便疼痛或费力史；⑤ 直肠内存在大量粪便团块；⑥ 大块粪便曾堵塞厕所。伴发症状包括易激惹、食欲下降和（或）早饱。随着大量粪便排出，症状消失。

2. 年龄≥4 岁儿童，不符合肠易激综合征的诊断标准，2 个月内须具备以下≥2 项，每周至少发作 1 次：① 每周在厕所排大便≤2 次；② 每周至少出现 1 次粪溺；③ 有保持体位或过度克制排便病史；④ 有排便疼痛或困难病史；⑤ 直肠内存在大粪块；⑥ 大块粪便曾堵塞厕所管道。

符合上述标准，排除器质性便秘（炎症、解剖、新陈代谢异常、肿瘤等），可诊断为功能性便秘。

【治疗方案】

（一）一般治疗

1. 合理饮食　多吃含纤维素较多的蔬菜、水果及粗粮，如青菜、芹菜、菠菜、苋菜、韭菜、萝卜、豆类、梨、桃、薯类、玉米等。每日膳食纤维摄入量(g)＝年龄＋(5～10)。食物不应过于精细，儿童不宜挑食、偏食。多饮水，尤其在夏季或运动出汗后。多吃润肠食物，如芝麻、核桃、松子仁、香蕉、蜂蜜等。

2. 排便习惯训练　开始治疗时，有便意即去排便，不要忽视便意或憋住大便。以后逐渐养成每日定时排便的习惯，最好每日清晨大便。主要借助胃结肠反射的"餐后早期反应"及"餐后晚期反应"安排小儿排便。一般在餐后 30～60 分钟，每次 5～10 分钟较适宜。学会排便用力。每日按摩下腹部。不坐在便器上看书看报，改为蹲位排便。≤27 个月婴幼儿不进行排便习惯训练。

3. 增加活动量　不宜久坐看书或玩电子游戏，应经常运动，增强腹肌、提肛肌、膈肌的肌力。

4. 心理行为治疗　对精神因素、环境改变、生活习惯改变、肛裂等原因造成的便秘患儿，应进行心理疏导。如厕训练、生物反馈疗法包括气囊生物反馈法、肌电图生物反馈治疗仪有一定疗效。

（二）药物治疗

1. 解除粪便嵌塞　应用开塞露或甘油栓，塞入肛门后挤入，5～10 分钟即可刺激排便。若未排净，8 小时后可再重复 1 次。也可应用 1%～2%肥皂水或温生理盐水灌肠，每次用量 1～2 岁 200 ml，2～7 岁 300～400 ml，7 岁以上 400～800 ml，导泻效果不如开塞露立竿见影。

2. 口服通便药物

(1) 容积性泻药(膨松剂)：适用于饮食缺少纤维素者。含有不溶性多糖或纤维素，增加粪便体积，缩短肠道通过时间，服用后 1～2 日见效，5 日后恢复每日 1 次正常排便。疗程 2～3 周。① 小麦纤维(非比麸)：每袋 3.5 g，每次 1/2 袋，每日 1～2 次，用 100 ml 温水或饮料溶解后口服。② 聚乙二醇 4 000(福松)：每袋 10 g，每日 1～1.5 g/kg，用 50～100 ml 温水溶解后晨起 1 次口服。芳香水果味，依从性好。③ 甲基纤维素：每日 1～1.5 g，用 50～100 ml 温水溶解后晨起 1 次口服。

(2) 渗透性泻药：在肠道分解为低分子物质，不被吸收，使渗透压提高，刺激结肠蠕动。① 乳果糖口服液(杜秘克)，每袋 15 ml，婴儿每日 5 ml，3～6 岁儿童每日 10 ml，7～14 岁起始量每日 15 ml，数日后根据疗效可减至维持量，每日 10 ml。均为每日早晨 1 次口服。开始口服时可有腹胀，数日后消失。禁用于半乳糖血症、肠梗阻，糖尿病者慎用。② 其他：如硫酸镁、镁乳等不宜用于儿童。

(3) 刺激性泻药：促进胃肠动力。儿童一般不宜使用，如大黄、酚酞(果导)、蓖麻油等。对慢传输型便秘，经过传输时间检测证实后，可应用促进胃肠动力药，如比沙可啶(隆舒，便塞停)，6 岁以上儿童每次 5 mg，每日 1 次口服，偶可引起腹痛。

西沙比利有心血管不良反应，不宜用于儿童。莫沙比利的儿童剂量不清，安全性未定，一般不用。

3. 微生态制剂　可作为辅助用药，缓解症状，但疗效尚不确定。

4. 中医药　对燥热、食积便秘者，应用行气通便润肠药物，如四磨汤口服液、麻仁丸、苁蓉通便液、番泻叶泡茶口服等。也可针灸、脐部外敷大黄等中药。推拿对于出口梗阻型便秘有一定疗效。

【疗效观察与随访】　治疗后观察排便情况。对于有不良反应的药物应观察药物不良反应。

【治疗经验与解析】

1. 儿童便秘的病因并非单一，与排便习惯、饮食、饮水、运动、心理因素等有关，每位患儿的情况千差万别，不能千篇一律地采用同一处方治疗。饮食结构不合理占便秘患儿的 70%，主要是儿童不习惯吃粗纤维食物。粗纤维食物口味较差，咀嚼费力。增加粗纤维食物实施起来较为困难，家长可粗粮细做，或每日变换花样。如象征性"吃一点"不能达到治疗目的。另外，排便习惯训练也很重要，经 2～3 周训练可达到预期效果。排便规律正常后，仍然应该重视粗纤维饮食和排便习惯的养成，否则便秘又会复发。因此，通过非药物治疗，也可达到治愈。如果非药物治疗无效，再考虑应用药物治疗。

2. 在母乳喂养的婴儿，较少便秘，如发生可喂加糖的甜菜水或鲜橘子汁、番茄汁、煮山楂或红枣水、菠萝汁，或蜂蜜(高温消毒过)水，每日 60～90 ml。母乳不足时可加喂 8%糖牛奶。4 个月以上可加米汤、菜泥或熟水果泥。在人工喂养的婴儿，易发生便秘，可喂 8%糖牛奶、上述的果汁、蜂蜜水等，4 个月以上加辅食。如果 3～4 日不排便，可引起腹胀、肠痉挛、腹痛，经常哭闹，尤其在夜间，食欲逐渐下降，应尽快通便。可用开塞露，或用刀将肥皂边缘切出如铅笔粗细的长圆条，蘸水后塞入肛门后停顿片刻再取出，可刺激排便。

3. 肠痉挛是儿童功能性腹痛或再发性腹痛的常见原因，而便秘是肠痉挛的主要原因。如果≥3 日不排便，即可引起腹痛，小肠痉挛多为肚脐周围腹痛，较大儿童多为降结肠或乙状结肠痉挛，在左下腹疼痛，有时疼痛得不能直立，排便后立即缓解。学龄儿童的肠痉挛可发生在结肠肝曲和(或)脾曲，称之为肝(脾)曲综合征，腹部 X 线透视可见肝曲和(或)脾曲有明显积气。肝曲综合征的腹痛在右上腹季肋下，脾曲综合征的腹痛在左上腹季肋下，有时左右上腹同时疼痛，该病的特点是腹痛多发生在跑步、走路时，停止跑步、走路后腹痛立即消失。其治疗方法同"功能性便秘"。

第十四节　儿童肠易激综合征

肠易激综合征(irritable bowel syndrome)是由于脑-肠轴异常、内脏高敏感性、肠道动力紊乱、心理社会因素、饮食因素、感染后炎症和免疫因素、遗传等原因引

起的，以腹痛、腹胀、排便习惯和大便性状改变为特征的慢性肠功能紊乱性疾病。我国中小学生的发病率为11%～14%，因此，本病是中小学生腹痛最常见的原因之一。

【诊断标准】 引自2006年国际胃肠会议《儿童功能性胃肠病的罗马Ⅲ诊断标准》。

1. ≥4岁儿童在过去2个月中至少每周1次(25%的时间)存在腹部不适或腹痛，同时伴下列症状中≥2项：① 排便后改善；② 排便频率改变；③ 粪便性状的变化。

2. 不存在可以解释这些变化的炎症、解剖、新陈代谢异常、肿瘤。

如有下列症状可支持肠易激综合征诊断：① 异常排便频率：每周排便≤2次或每日排便>4次；② 异常的粪便性状：可为块状便、硬便、松散便或稀水便；③ 排便费力或排便急迫感或排便不尽感；④ 排出黏液；⑤ 腹胀。根据粪便性状将本病分为便秘型、腹泻型、混合型和未分型4种亚型。

【治疗方案】 主要引自2007年中华医学会消化病学分会胃肠动力学组《肠易激综合征诊断和治疗的共识意见》。

（一）饮食治疗 便秘型患儿多吃高纤维食物，避免精加工食品和人造食品。腹泻型患儿减少高纤维食物，避免富含山梨醇及果糖的食品如苹果汁、梨汁。患者宜避免辛辣、生冷、油炸、高脂或高蛋白质食物，饮酒，某些具有“产气”作用的食品如奶制品、大豆、扁豆、卷心菜、洋葱、白萝卜等。因不同个体而异，避免不耐受的食物，如海产品。

（二）药物治疗

1. 解痉剂 ① 抗胆碱能药：改善腹痛等症状，用于腹泻型。山莨菪碱(654-2)，每日0.5 mg/kg，分3次口服。应注意不良反应，如口干、皮肤潮红、便秘。② 选择性肠道平滑肌钙离子通道拮抗剂：用于缓解腹痛、腹泻，或腹泻与便秘交替。匹维溴铵(得舒特)，每次1 mg/kg，每日3次口服，不良反应少，偶有胃肠不适、皮疹。奥替溴铵(斯巴敏)，每次1 mg/kg，每日3次口服。离子通道调节剂马来酸曲美布汀(舒丽启能)，每次2 mg/kg，每日3次口服，不良反应少，偶有口渴、便秘、腹泻、头痛、心动过速、皮疹、肝功能异常。

2. 止泻药 用于腹泻型。轻症者可选用吸附剂，如蒙脱石散，>3岁每次1袋，每日3次服用。重症者口服洛哌丁胺(易蒙停)，用于>5岁患儿，每次腹泻后口服2 mg，每日总量<16 mg。复方地芬诺酯等可改善腹泻，但需注意便秘、腹胀等不良反应。

3. 导泻药 用于便秘型。可应用小麦纤维(非比麸)、聚乙二醇4 000(福松)、甲基纤维素、乳果糖(杜秘克)，剂量参见“功能性便秘”一节。

4. 肠道动力感觉调节药 5-HT_3受体拮抗剂阿洛司琼，用于改善严重腹泻型患者的腹痛及减少大便次数，但可引起缺血性结肠炎等严重不良反应，儿童应

用安全性未定。5－HT_4受体部分激动剂替加色罗用于便秘型，因心血管不良反应目前已停用。

5. 益生菌　对改善本病多种症状具有一定疗效，如丽珠肠乐、米雅A、培菲康、整肠生、金双歧、乳酸菌素、乐托儿、宝乐安等。

6. 抗抑郁药　对腹痛症状重而上述治疗无效，尤其对于6岁以上伴明显抑郁焦虑症状且一般精神心理治疗无效的患者，可使用小剂量抗抑郁、抗焦虑药物治疗，如氟西汀，用于6岁以上患者，每日10 mg，不良反应有震颤、失眠、恶心。帕罗西汀剂量为每日5 mg口服。舍曲林，每日早晨1次口服25 mg，用于儿童较安全。

7. 消胀剂　用于减轻腹胀。西甲硅油，<6岁每次1 ml，>6岁每次2 ml，每日3～5次口服。

8. 复方谷氨酰胺　为肠溶胶囊，可改善肠道吸收、分泌、运动功能。每日3次，每次1～2粒，饭前口服。

（三）心理行为治疗　症状严重而顽固，经一般治疗和药物治疗无效者应考虑予心理行为治疗，包括心理治疗、认知疗法、催眠疗法、生物反馈等。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗后观察腹痛、腹胀、腹泻、便秘等症状的改善情况。可应用健康相关生存质量调查(HRQOL)判断本病患儿病情严重性及治疗效果。生存质量调查采用世界卫生组织推荐的社会功能－36(SF－36)量表，包括9个维度共计36个项目。9个维度分别为生理机能、生理职能、情感职能、社会功能、躯体疼痛、精力、一般状况、精神健康及健康变化。

2. 预后　本病呈良性过程，经过合理治疗，约半数在数周至数年内症状缓解，但不可能完全治愈，可反复发作甚至持续终生。便秘型、病史短、诱因明显者治疗效果好。

【治疗经验与解析】

1. 本病表现多样化，在进食辛辣、生冷、油炸、富含淀粉或高蛋白质食物，胃肠道感染、服用抗生素或止痛药、失眠、疲劳、心情压抑、焦躁、考试前夕、父母发怒训斥后，发生腹痛，排便后缓解。腹泻者粪便量少，有排便不尽感，睡眠时不发病。白天腹胀，睡眠后消失。腹泻与便秘交替发生。由于每个患者的表现和诱因不一，治疗应该个体化。针对个体制订治疗方案。治疗要有连贯性，不宜随意中断。

2. 对于本病一般不主张应用抗生素。虽然一些小肠细菌过度繁殖的患者使用抗生素暂时有效，但是抗生素应用可能导致难治梭状芽胞杆菌感染、变应性反应、抗生素耐受，可加重慢性功能性胃肠症等，加重肠道菌群失调。因此，多不提倡使用。

第十五节　炎症性肠病

炎症性肠病(inflammatory bowel disease)是具有某种遗传因素的易感个体发

生感染或肠腔内抗原诱导的 T 细胞免疫反应和细胞因子等活化，导致肠壁炎症的一组慢性非特异性胃肠道炎症性疾病。本病包括 3 种疾病：① 溃疡性结肠炎：主要累及结肠黏膜和黏膜下层的连续性分布的慢性非特异性结肠炎症；② 克罗恩病(Crohn's disease)：又称局限性肠炎，主要累及末端回肠和近端结肠的穿壁性、节段性分布的慢性肉芽肿性炎症；③ 未定型结肠炎：主要累及近端结肠，不能确定属于上述两类的非特异性结肠炎症。本病见于学龄期年长儿和青春期少年。

【诊断标准】 引自 2010 年中华医学会儿科学分会消化学组《儿童炎症性肠病诊断规范共识意见》。

（一）溃疡性结肠炎诊断标准

1. 临床表现 持续≥4 周或反复发作的腹泻，为血便或黏液脓血便，伴明显体重减轻。有腹痛、里急后重、发热、贫血等，可有关节、皮肤、眼、口及肝胆等肠外表现。

2. 结肠镜检查 病变从结肠开始，连续性向近端发展，呈弥漫性黏膜炎症，血管网纹消失，黏膜易脆(接触性出血)，伴颗粒状外观、多发性糜烂或溃疡，结肠袋囊变浅、变钝或消失(铅管状)，假息肉及桥形黏膜、肠道狭窄、肠管变短等。

3. 钡灌肠检查 肠壁多发性小充盈缺损，肠腔狭窄，袋囊消失呈铅管样，肠管缩短。

4. 活检组织标本或手术标本病理学检查 ① 活动性：固有膜内弥漫性、慢性炎性细胞及中性粒细胞、嗜酸粒细胞浸润，隐窝炎或形成隐窝脓肿；隐窝上皮增生，同时杯状细胞减少；黏膜表层糜烂、溃疡形成。② 缓解期：中性粒细胞消失，慢性炎性细胞减少；隐窝不规则，排列紊乱；腺上皮与黏膜肌层间隙增大，潘氏细胞化生。

符合上述第 1 项，以及第 2 项或第 3 项，可拟诊本病；同时符合第 4 项，可确诊本病。

（二）溃疡性结肠炎分型分度诊断

1. 临床类型诊断 ① 初发型：既往无病史，首次发作。② 慢性复发型：病情缓解后复发。③ 慢性持续型：首次发作后可持续有程度不等的腹泻、便血，常持续半年以上，可急性发作。④ 暴发型：症状严重，每日血便≥10 次，伴中毒性巨结肠、肠穿孔、脓毒血症、贫血、低蛋白血症等并发症。

2. 病情分度诊断 ① 轻度：每日腹泻<4 次，便血轻或无，无发热、脉搏加快、贫血，血沉正常。② 中度：介于轻度与重度之间。③ 重度：每日腹泻≥6 次，伴明显黏液血便、体温>37.5℃、脉搏加快、血红蛋白<100 g/L、血沉>30 mm/h。可根据儿童溃疡性结肠炎活动指数(PUDAI)将病情分为不活动、轻度、中/重度。

（三）克罗恩病诊断标准

1. 临床表现 慢性起病，反复发作的右下腹或脐周腹痛伴明显体重下降，发育迟缓，可有腹泻、腹部肿块、肠瘘、肛门病变以及发热、贫血等。

2. 影像学检查 胃肠道钡餐造影、钡灌肠造影、CT或磁共振检查见多发性节段性的肠管僵硬、狭窄、肠梗阻、瘘管。

3. 内镜检查 病变呈节段性、非对称性、跳跃性分布，阿弗他样溃疡，裂隙状溃疡，铺路石样外观，肠腔狭窄，肠壁僵硬，狭窄处常呈病变，呈跳跃式分布。

4. 手术标本外观 肠管局限性病变、跳跃式损害，铺路石样外观，肠腔狭窄，肠壁僵硬。

5. 活检组织标本或手术标本病理学检查 裂隙状溃疡，非干酪性肉芽肿，固有膜中大量炎性细胞浸润以及黏膜下层增宽呈穿壁样炎症。

符合上述第1项，以及第2项或第3项，排除肠结核、其他慢性肠道感染性疾病、肠道恶性淋巴瘤，可拟诊本病；同时符合第4和第5项，可确诊本病。可根据儿童克罗恩病活动指数(PCDAI)将病情分为不活动、轻度、中/重度。

世界卫生组织的克罗恩病诊断标准：① 非连续性、节段性肠道病变(影像学、内镜、标本外观呈现)；② 肠腔黏膜铺路石样表现或纵形溃疡(影像学、内镜、标本外观呈现)；③ 全壁炎性肠道病变，伴有肿块或狭窄(临床表现、影像学、内镜、标本外观呈现)；④ 非干酪性肉芽肿、裂隙状溃疡(标本外观、活检病理呈现)；⑤ 瘘管(临床表现、影像学、标本外观、活检病理呈现)；⑤ 肛门病变(临床表现、标本外观、活检病理呈现)。具有第①、②、③项可拟诊，再加上第④、⑤、⑥之一者可确诊。如具有第④项，再加上第①、②、③三项中任何两项也可确诊。确诊者须排除其他疾病。

(四) 未定型结肠炎诊断标准

1. 临床表现类似于溃疡性结肠炎和(或)克罗恩病。

2. 影像学、内镜、病理学检查为肠道慢性炎性病变，病变局限于结肠，近端结肠病变重而远端结肠病变轻。

3. 病理学检查不提示淋巴细胞性或过敏性结肠炎，排除其他疾病，但不能区分是溃疡性结肠炎或克罗恩病。

【治疗方案】

(一) 一般治疗

1. 营养支持疗法 患儿大多发生蛋白质-能量营养不良。应保持水电解质平衡，重症者予以高热量、高蛋白、多种维生素与低脂、低渣饮食，补充多种微量元素，输白蛋白纠正低蛋白血症。根据病情予以全肠内营养(EEN)，要求停止经口摄食，给予多聚配方(如Modulen IBD)或要素配方奶(EO28)。对于重症患儿、药物无效而病情活动者、术前必须改善全身情况以适应手术者、术后不能进食者、不全梗阻、瘘管形成或严重肛周病变者，应采用全静脉营养，使肠道完全休息。

2. 对症处理 纠正酸碱平衡。频繁呕吐者应用适量解痉剂，剧烈腹痛者给予止痛治疗。并发感染者加用抗生素如甲硝唑等。

3. 心理辅导 患者有情绪低落、抑郁等心理问题，应进行心理辅导治疗。

（二）药物治疗

1. 治疗原则　① 分级治疗：根据病情的轻、中、重度选择合适的治疗方案；② 分期治疗：在活动期，以控制炎症和缓解症状为治疗目标。在缓解期，以维持缓解、预防复发为治疗目标。③ 分段治疗：根据病变的部位和范围确定治疗方案和给药途径，如远端结肠炎可采用局部治疗，广泛性结肠炎或有肠外病变者则以全身治疗为主。

2. 氨基水杨酸类药物　适用于轻中度病例，用于溃疡性结肠炎的诱导缓解和维持治疗。用于克罗恩病的诱导缓解作用有限，不推荐使用，可用于克罗恩病的维持治疗。

(1) 美沙拉嗪：即5-氨基水杨酸（5-ASA）。美沙拉嗪缓释颗粒剂（艾迪莎，Etiasa），每日20～30 mg/kg，分2～3次服用。美沙拉嗪控释微小胶囊剂（颇得斯安，Pentasa），每日30～50 mg/kg，分2～3次服用。安萨科（Asacol，Eudragit-S包裹的美沙拉嗪制剂），每日30～50 mg/kg，分2～3次服用。美沙拉嗪灌肠剂，用于直肠至左半结肠溃疡性结肠炎，每晚睡前从肛门灌入大肠，成人每次1支（4 g，60 ml），儿童每次1～2 ml/kg。美沙拉嗪肛栓剂，成人每次1支（0.5 g），每日3次，儿童酌减。疗程1～2个月。美沙拉嗪口服不良反应少，可有腹痛、发热、头痛、皮疹、关节痛、肾功能异常。肝肾功能不全、胃或十二指肠溃疡、出血倾向者禁用。

(2) 柳氮磺胺吡啶：即水杨酸偶氮磺胺吡啶（SASP），商品名维柳芬、长建宁。口服后经结肠细胞分解为5-氨基水杨酸。为预防过敏等不良反应，起始剂量每日10 mg/kg，分2次口服，在1～2周内逐渐加量，至每日40～60 mg/kg，分3次口服。维持量为每日20～30 mg/kg。不良反应较大，有胃肠道不适、恶心、呕吐、头痛、发热、皮疹、血小板数量减少和功能下降、叶酸吸收下降、肝脏毒性、骨髓抑制。≤2岁禁用。不宜长期大剂量应用。现已被美沙拉嗪替代。

(3) 臭沙拉嗪（臭柳氮）：每日20～40 mg/kg，分2～3次口服。不良反应有肾毒性。

3. 糖皮质激素　全身用药适用中、重度病例的诱导缓解和维持治疗，但不用于远端性溃疡性结肠炎的维持治疗。克罗恩病合并有瘘管形成及脓肿者禁用。治疗中注意脓毒血症、低钾、发热、肠穿孔。

(1) 口服用药：泼尼松每日2 mg/kg，分3次口服，2～4周症状改善后逐渐减少用量，或改为隔日1次口服，直到缓解期结束停药。总疗程2个月。新型糖皮质激素如布地奈德及二丙酸倍氯米松等，不但抗炎作用强，而且全身性不良反应少。

(2) 静脉用药：对于口服糖皮质激素无效或难以接受口服治疗的严重广泛性溃疡性结肠炎患者，可采用静脉用糖皮质激素治疗。氢化可的松每日10 mg/kg，或甲泼尼龙每日1～1.5 mg/kg，分1～2次静脉滴注。症状控制后，1～2周改泼尼松口服，并逐渐减量维持。

(3) 局部用药:适用于直肠至左半结肠局部轻、中度溃疡性结肠炎病例。琥珀酸氢化可的松 25～50 mg 或地塞米松 2 mg,0.5%普鲁卡因 25～50 ml,加入生理盐水 50 ml 中保留灌肠,每日 1～2 次,疗程 1～2 个月。糖皮质激素泡沫剂每次 5 ml,直肠内注入可达乙状结肠。栓剂对直肠炎有效,携带、使用方便。

4. 免疫抑制剂　常用于氨基水酸类药物和激素治疗无效、激素依赖的溃疡性结肠炎者以及克罗恩病的诱导缓解和维持治疗。

(1) 硫唑嘌呤或 6-巯基嘌呤:硫唑嘌呤在体内代谢为 6-巯基嘌呤。可用于中、重度克罗恩病患儿一线诱导缓解和缓解治疗。由于硫唑嘌呤和 6-巯基嘌呤需 3～6 个月才起效,因此中重度患儿治疗早期即应考虑该药的应用。起效较慢,通常需要 3 个月。硫唑嘌呤每日 2.0～3.0 mg/kg,分 2 次口服。6-巯基嘌呤每日 1.0～1.5 mg/kg,分 2 次口服。不良反应有骨髓抑制、胰腺炎、肝功能损害、血管炎、感染等。

(2) 环孢素 A:用于顽固性、难治性或急性重症患儿,尤其是溃疡性结肠炎。严重广泛性溃疡性结肠炎如果经 7～10 日糖皮质激素治疗仍无效,需考虑改用环孢素。环孢素 A 每日 2～4 mg/kg,通常 1 周内起效。环孢素 A 大剂量(每日 5～7 mg/kg)应用才对克罗恩病有治疗作用,但大剂量用药不良反应大,限制了其应用。不良反应有胃肠道反应、肝肾功能损害、头痛、感觉异常、牙龈增生等。

(3) 甲氨蝶呤:用于硫唑嘌呤或 6-巯基嘌呤治疗失败,或不能耐受药物不良反应的克罗恩患儿童。每周 1 次皮下或肌内注射,每次 15～17 mg/m^2。不良反应有肝功能损害、恶心和带状疱疹等。用药 24 小时口服叶酸 5 mg 可减轻胃肠道不良反应。

5. 沙利度胺(反应停)　为抗麻风药。具有免疫抑制和免疫刺激的双重作用,用于治疗难治复发性的患儿。剂量为每日 0.5～1.5 mg/kg,每晚睡前顿服。从小剂量开始,无不良反应可逐渐加量至每日 2～4 mg/kg。沙利度胺的不良反应严重,有周围神经病变,以及嗜睡、乏力、便秘、皮肤干燥和粒细胞减少等。

6. 生物制剂

(1) 英夫利昔单抗:为抗肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的嵌合型单克隆抗体。英夫利昔单抗适用于:① 常规糖皮质激素或免疫抑制药物治疗无效的中重度活动性克罗恩病或溃疡性结肠炎患者;② 抗生素、外科引流和(或)免疫抑制药物治疗无效的瘘管型克罗恩病患者,用于诱导缓解和维持治疗;③ 治疗克罗恩病或溃疡性结肠炎的肠外表现,特别是坏疽性脓皮症、脉管炎、眼葡萄膜炎、结节性红斑和关节炎的治疗。初始剂量为 5 mg/kg,静脉滴注时间应超过 2 小时,结束后密切观察 1 小时,有无过敏反应等不良反应。诱导缓解阶段采用 3 剂用药法,分别于 0、2 和 6 周注射本品 1 次。3 剂无效者不再继续使用本品。有效者随后每隔 8 周进行 1 次静脉滴注维持治疗。对于初始治疗有效但之后无效的克罗恩病患儿,可给予本品 10 mg/kg。不良反应有过敏反应、头痛、胃肠道反应、呼吸困难、血栓性静脉炎、肝功能异常、心悸、诱发感染等,有败血症、结核感染、肠道狭窄等情况下不宜使

用。本品与激素合用较其单用更易发生感染。接受本品治疗前，所有患者都应排除潜在或活动性结核杆菌感染。

(2) 阿达木单抗(Adalimumab)和Certolizumab：均为人抗TNF-α单克隆抗体。均为重组人源化抗体，因而过敏反应相对少见。治疗反应率和缓解率与英夫利昔单抗相似。起始剂量80 mg皮下注射，以后每周40 mg皮下注射。

(3) 其他：① 抗细胞黏附分子α4整合素的单克隆抗体抗体：用于克罗恩病或溃疡性结肠炎的治疗；② 那他珠单抗(Natalizumab)：是重组人源化IgG4单克隆抗体，对成人和儿童的研究均证实其临床疗效；③ Vedolizumab：是细胞黏附分子结合的α4β7单克隆抗体，治疗成人溃疡性结肠炎有效。

7. 抗菌药物　高热或实验室检查提示严重感染者(如并发腹腔或盆腔脓肿)应积极给予广谱抗菌药物如第三代头孢菌素治疗。甲硝唑每日15 m/kg，分2次服用，常用于治疗顽固性克罗恩病伴瘘管、肛裂和脓肿者，可减少克罗恩病的术后复发。也用于治疗溃疡性结肠炎结肠切除术和回肠肛门贮袋术后发生的贮袋炎。成人应用有效的环丙沙星在儿童不宜使用。

8. 益生菌制剂　86.7%患儿有肠道菌群失调。可口服丽珠肠乐、培菲康、整肠生等。布拉酵母菌与美沙拉嗪联合用于克罗恩病，比美沙拉嗪单用组复发率显著降低。乳酸杆菌在儿童克罗恩病治疗中具有一定作用。

（三）药物治疗方案

1. 溃疡性结肠炎

(1) 诱导缓解：① 远端结肠炎：病变局限于直肠或伴有乙状结肠，距肛缘≤15 cm。首选氨基水杨酸类栓剂或灌肠剂局部治疗，多在3周内起效。有效者应用氨基水杨酸类栓剂或口服制剂维持缓解；无效者应用氨基水杨酸类口服制剂或局部应用糖皮质激素，仍然无效者改用硫唑嘌呤或6-巯基嘌呤。② 左半结肠炎：病变不超过结肠脾区。轻度者应用氨基水杨酸类口服或灌肠，有效者继续口服氨基水杨酸类维持缓解；无效者加用糖皮质激素口服，仍然无效者或依赖者改用硫唑嘌呤或6-巯基嘌呤。中、重度者治疗同中、重度广泛性结肠炎。③ 广泛性结肠炎：轻度者应用氨基水杨酸类口服，有效者继续口服氨基水杨酸类维持缓解，无效者口服或静脉滴注糖皮质激素。中、重度者口服或静脉滴注糖皮质激素，足量应用2～4周，在4～8周内逐渐减量。激素治疗无效者改用免疫抑制剂如环孢素A、他克莫司，或生物制剂如英夫利昔单抗，仍无效可考虑结肠切除术。④ 重症(暴发型)结肠炎：静脉滴注糖皮质激素72小时，无效者应用英夫利昔单抗。有持续高热、白细胞升高考虑感染者应用抗生素，可用第三代头孢菌素加甲硝唑。慎用解痉剂和止泻剂，以免诱发中毒性巨结肠，有中毒性巨结肠征象者及早进行结肠切除术。

(2) 维持缓解：氨基水杨酸类用于所有患者的维持治疗，首选美沙拉嗪。远端或轻度结肠炎者，可在缓解2年后停药。激素无维持治疗作用，在症状缓解后减

停。对于氨基水杨酸类不能维持或激素依赖的患者，应用硫唑嘌呤或6-巯基嘌呤维持缓解。在环孢素A、他克莫司撤药后，可以用硫唑嘌呤或6-巯基嘌呤维持缓解。对维持失败（1年内出现2次以上复发）的患者，可在氨基水杨酸类基础上加用硫唑嘌呤或6-巯基嘌呤。如复发严重，则重新诱导缓解。

2. 克罗恩病

（1）诱导缓解：① 局限性空-回肠型：轻中度患者口服泼尼松龙或布地奈德。重度者口服或静脉滴注糖皮质激素。复发病例加用硫唑嘌呤或6-巯基嘌呤，无效或无法耐受不良反应者改用甲氨蝶呤。对激素或免疫抑制剂无效或不耐受者可应用英夫利昔单抗。② 局限性回-结肠型：轻中度患者口服泼尼松龙或布地奈德或氨基水杨酸类。重度者静脉滴注糖皮质激素，可加用硫唑嘌呤或6-巯基嘌呤，对激素或免疫抑制剂无效或不耐受者可应用英夫利昔单抗。③ 结肠型：病变位于结肠远端者可局部用药，位于结肠近端者可口服布地奈德。轻度患者口服糖皮质激素或氨基水杨酸类。中重度者静脉滴注糖皮质激素，复发病例加用硫唑嘌呤或6-巯基嘌呤，对激素或免疫抑制剂无效或不耐受者可应用英夫利昔单抗。④ 广泛小肠型：活动性较高，中重度者静脉滴注糖皮质激素，加用硫唑嘌呤或6-巯基嘌呤，给予营养支持治疗。

（2）合并症治疗：合并瘘管者应用甲硝唑，6～8周起效，疗程3～4个月。发生肛周或直肠皮肤瘘者，应用硫唑嘌呤或6-巯基嘌呤。治疗无效者应用英夫利昔单抗，分别于0、2和6周静脉注射1次。手术包括脓肿引流、皮下置管、瘘管切开等。

（3）维持缓解：轻度者可应用大剂量美沙拉嗪，每日50～100 mg/kg。对治疗后6个月内复发者、1年内复发≥2次者、激素依赖者、术后病例，应用硫唑嘌呤或6-巯基嘌呤维持缓解，至青春期。硫唑嘌呤或6-巯基嘌呤维持无效或不耐受者，应用甲氨蝶呤维持缓解。中重度者应用英夫利昔单抗诱导缓解者，继续使用英夫利昔单抗维持缓解，每次5 mg/kg，每8周1次静脉滴注。对英夫利昔单抗诱导缓解有效，之后维持治疗无效或不耐受者，可加大剂量，每次10 mg/kg，或改用其他生物制剂如阿达木单抗。

（四）手术治疗

1. 适应证

（1）急诊手术适应证：① 肠穿孔、大量或反复严重出血；② 肠狭窄、肠梗阻；③ 中毒性巨结肠。

（2）择期手术适应证：① 长期药物治疗无效，严重影响儿童生长发育者；② 难治性结肠周围脓肿或瘘管形成。

2. 方法　结肠次全切除术，结肠全切除术、永久性肠造瘘术等。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察临床表现如的腹泻、血便、腹痛、发热、贫血等，观察

有无关节、皮肤、眼、口及肝胆等肠外表现。注意并发症，如肠穿孔、大量出血、肠狭窄、肠梗阻、中毒性巨结肠等。观察药物不良反应。免疫抑制药物用药过程中需应用复方新诺明口服，注意预防卡氏肺孢子菌病的发生。免疫抑制药物常可导致骨髓抑制，治疗后至少应隔周查 1 次血细胞计数和细胞分类，直到调整到维持剂量。此后，至少应该每 3 个月查 1 次血常规。氨基水杨酸类口服期间，每 6 个月查 1 次肝肾功能。

2. 预后　溃疡性结肠炎首次发作的初始治疗效果较好，但不易治愈。长期缓解和慢性持续病变各占 10%，余者为反复间歇发作，50%的患儿对激素有依赖性。泼尼松逐渐减量时，有些患儿会复发。激素难治性患儿在诊断溃疡性结肠炎后 1 年内有 5%需要行结肠切除术。克罗恩病激素治疗的初始反应很好，达 80%以上；然而 1 年后 1/3 的患儿对激素依赖，病情反复。8%需要手术，手术后复发率高。

【治疗经验与解析】

1. 要素饮食不仅改善患者营养状态，恢复和促进小儿生长发育，而且在上腹空肠吸收，可减少食物、消化酶到达病变肠段，减少食物中蛋白质等外源性致敏源对病变的刺激，改变肠道菌群，可缓解症状，改善活动期指标如血沉等。

2. 对于轻度活动性溃疡性结肠炎的远端型病变，局部用 5-氨基水杨酸为首选治疗方案；病变直至脾曲者，应采用 5-氨基水杨酸口服与局部联合应用。对于中度活动性溃疡性结肠炎，病变超过脾曲直至盲肠者(广泛型)，5-氨基水杨酸口服与局部联合应用，结合激素治疗为最佳方案。采用 5-氨基水杨酸治疗 2～4 周后，如果对治疗无反应，应换用口服糖皮质激素治疗。重度患儿应用糖皮质激素静脉治疗。除了首次发病的轻症患者或者病变局限、初始治疗后完全缓解的患者，所有溃疡性结肠炎患者均需要维持治疗；如果诱导缓解 6 个月内复发也推荐维持治疗。无论采用何种方法诱导缓解，维持治疗均建议采用与诱导缓解相同剂量的 5-氨基水杨酸口服，不建议减量，除非不能耐受药物不良反应。

3. 50%的溃疡性结肠炎患儿对激素有依赖性。由于激素的长期不良反应，患儿不宜长期接受糖皮质激素治疗。对激素依赖的患者可以采用免疫抑制剂和生物治疗，加用硫唑嘌呤或 6-巯基嘌呤，再逐渐减少或停止激素的使用。也可以选用英夫利昔单抗与抗代谢药物联合治疗。在维持治疗阶段，激素减量撤药过程中，采用硫唑嘌呤维持治疗，其疗效优于采用美沙拉嗪维持治疗。患者接受环孢素静脉治疗出现疗效或临床缓解后，通常需要继续口服若干月，同时逐渐减少糖皮质激素的剂量，并开始硫唑嘌呤或 6-巯基嘌呤维持缓解治疗。

4. 传统的治疗方案为“上台阶”方式，即先采用激素诱导缓解，若病情进展再采用激素与硫唑嘌呤联合治疗，若方案仍失败，最后采用生物制剂。近来提倡的“下台阶”治疗方案，较传统“上台阶”方案诱导缓解更快，患者总缓解率也更高。“下台阶”方案即早期采用英夫利昔单抗(3 剂)和硫唑嘌呤联合治疗，之后单用英夫利昔单抗，如果需要可加用激素。

第十六节　原发性小肠淋巴管扩张症

原发性小肠淋巴管扩张症(congenital intestinal lymphangiectasia)是由于先天性淋巴系统发育不良、巨淋巴管症、免疫异常而引起小肠淋巴液回流受阻、淋巴液漏出至小肠管腔,最终导致吸收不良和蛋白丢失的常染色体隐性遗传的蛋白丢失性肠病。本病平均发病年龄为 11 岁,也可见于婴儿,可母女或姐妹同患本病,可伴多发性皮肤扁平疣,可发生淋巴瘤。

【诊断标准】 参考 1995 年 Goldberg《小肠淋巴管扩张症诊断标准》。

1. 临床表现　① 水肿(常为非对称性)、脂肪泻、营养不良,可伴有贫血、低钙。② 外周血淋巴细胞绝对计数减少。③ 血浆白蛋白与 IgG 同时降低。

2. 辅助检查　① 小肠镜或胶囊内镜见回肠呈弥漫性白色玉米粒样改变。② 核素淋巴显像或淋巴管造影的肠系膜淋巴管狭窄、曲张、淋巴回流受阻表现。③ 同位素标记蛋白静脉注射实验,证明肠道蛋白质丢失增多。

3. 病理检查　内镜活检或手术标本病理证实有小肠淋巴管扩张症。

具备临床表现,同时具备辅助检查之一项者可临床诊断小肠淋巴管扩张症,同时具备病理检查可病理学确诊。排除结核、自身免疫性疾病、肿瘤、丝虫病、肝硬化、缩窄性心包炎、Whipple 病等导致的继发性小肠淋巴管扩张症,可诊断为原发性小肠淋巴管扩张症。

【治疗方案】

(一) 一般治疗

1. 营养支持治疗　① 一般患者给予正常热量、低脂、低纤维、低盐、高蛋白饮食。油类可应用中链甘油三酯(MCT)乳剂,如无 MCT 乳剂可应用椰子油,富含中链甘油三酯。碳水化合物占总能量的 55%～60%。蛋白质供给量为每日 1.5 g/kg,除自然饮食供应的蛋白质外,可补充乳清蛋白粉,占总能量的 20%～25%。每日用 MCT 0.5 g/kg 混入食物中,脂肪占总能量的 20%,其中 MCT 应占总脂肪的 75%～80%。MCT 在消化道被脂肪酶分解成甘油和中链脂肪酸,有较好的水溶性,在小肠内可不经胆汁乳化,直接通过小肠毛细血管进入静脉而被吸收,不需淋巴运转,因此可减轻淋巴管的压力,进而减少淋巴液渗漏,使蛋白的丢失减少;避免了长链脂肪酸乳化后经淋巴管吸收,导致淋巴管内压力升高和淋巴液渗漏。② 重症者可行鼻饲要素饮食或全静脉营养(TPN)。③ 通过药物补充脂溶性维生素 A、维生素 D、维生素 E、维生素 K 以及缺乏的钙、铁及微量元素等。

2. 对症治疗　纠正营养不良、缺铁性贫血、低蛋白血症、低钙血症等,方法参见有关章节。低蛋白或水肿者可间断输白蛋白,严重者应用保钾利尿剂螺内酯口服,应用氢氯噻嗪须注意低血钾。

（二）药物治疗

1. 奥曲肽　用于饮食治疗效果差或重症病例，疗效优于低脂饮食。可能通过减少肠道血流，抑制甘油三酯的吸收和减少淋巴液而起治疗作用。每次2～3 μg/kg皮下注射，每6～8小时1次，重症者可静脉滴注，可有消化道不良反应。

2. 抗淋巴瘤的化疗方案　对于合并淋巴瘤的患者应用化疗，可使肠道蛋白丢失减轻，但不能改善小肠淋巴管的扩张及皮肤扁平疣。化疗方案参见“非霍奇金淋巴瘤”一节。

（三）手术治疗

1. 适应证　① 症状严重保守治疗无效、不能排除淋巴瘤恶性病变；② 并发粘连性肠梗阻。

2. 肠段切除术　确定拟切除的病变肠段：① 术前应用锝标记葡聚糖或白蛋白进行淋巴肠道显像。② 于数处小肠浆膜下注射1%亚甲蓝后再重复纤维内镜检查，黏膜的蓝染处为淋巴渗漏部位所在。③ 术中目测病变相对明显的肠段，④ 术中于肠表面淋巴管注射染料了解其能否到达肠系膜淋巴管或淋巴结。术后须注意感染、肠吻合口漏、短肠综合征等并发症的发生。

3. 淋巴管静脉分流术　胸导管颈外静脉吻合术，适用于淋巴管造影所见胸导管末端明显回流障碍伴有锁骨下和颈淋巴干反流者。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察水肿、脂肪泻、营养不良、贫血、低钙血症、免疫功能的改变。复查血浆白蛋白、淋巴细胞绝对计数、IgG等。治疗6个月后可进行内镜复查，观察肠黏膜表现是否恢复正常。

2. 预后　早期诊断、早期治疗的患儿预后较好。手术后疗效较好。

【治疗经验与解析】

1. 国外报道，对于用饮食治疗后腹泻和全身水肿不能缓解的患者，加用奥曲肽2周后可使症状明显缓解，连续治疗6个月后，内镜复查几乎恢复正常。但停用奥曲肽后复发，再用其治疗仍有效，故奥曲肽为复发性患者的有效疗法。也有学者认为，低剂量奥曲肽治疗虽可减轻低蛋白血症和肢端水肿。但未减少肠道蛋白丢失，可能是奥曲肽肠外其他效应起了作用。奥曲肽此种治疗作用也提示，本病的发病机制可能与生长抑素调控的未知肠道激素相关。

2. 肠切除手术确定肠段切除范围为手术的关键。切除肠段不足时疗效差，切除过多时剩余的肠道功能不足，可发生短肠综合征。

第十七节　肝母细胞瘤

肝母细胞瘤(hepatoblastoma, HB)是由相似于胎儿型上皮型肝细胞、胚胎型细胞以及分化的间叶成分组成的，具有多种分化方式的恶性胚胎性肿瘤。肝母细

胞瘤是儿童中最常见的肝肿瘤。4%的肝母细胞瘤见于新生儿，68%发生于2岁以内，90%发生于5岁以内。男女之比为(1.2～2)∶1。肝母细胞瘤多为单发肿物，多位于右叶，可转移至肺、脑、骨髓。根据病理表现，本病分为：① 上皮型；② 混合型：再分为胎儿型、胚胎型、巨梁型（粗梁型）和小细胞未分化型（间变型）4种亚型。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 临床表现　可有腹部膨隆、体重降低、纳差、恶心、呕吐、腹痛、黄疸，多伴有贫血、血小板增多症，以及血甲胎蛋白（AFP）、胆固醇、胆红素、碱性磷酸酶、天冬氨酸转移酶水平升高，尿胱硫醚水平升高。

2. 影像学检查　CT显示肝内单个或多发肿物，可有钙化。CT和MRI显示侵犯的肝段数和邻近的门静脉，帮助判定肿瘤切除的可能性。增强CT显示肿瘤所浸润的血管。MRI联合增强MR血管造影显示肝脏血管情况和肿瘤血管供应情况，有助于计划肿瘤切除。

3. 病理检查　肿瘤活检或术后病理检查确诊肝母细胞瘤。

具备上述三项可确诊本病。

（二）术前分期　引自国际儿童肿瘤协会（SIOP）肝母细胞瘤术前病变范围（PRETEXT）分期。

1. 肝脏分段　① 侧扇段（Couinard 2和3段）；② 中央扇段（4段）；③ 前扇段（5和8段）；④ 后扇段（6和7段）。

2. 肿瘤分期　① PRETEXT Ⅰ期：侵犯1个扇段；② PRETEXT Ⅱ期：侵犯2个扇段；③ PRETEXT Ⅲ期：侵犯3个扇段；④ PRETEXT Ⅳ期：侵犯所有4个扇段。向肝脏外生长的肿瘤，在分期符号后加字母表示，V表示浸润肝静脉，P表示浸润门静脉，E表示有肝外蔓延，M表示存在远处转移。

（三）术后分期诊断

1. Ⅰ期　手术完全切除肿瘤，切缘无肿瘤残留。

2. Ⅱ期　手术完全切除肿瘤，切缘显微镜下可见残留肿瘤。

3. Ⅲ期　手术未完全切除肿瘤或无法切除肿瘤，有大体积肿瘤残留或伴有局部淋巴结肿瘤转移。

4. Ⅳ期　肿瘤完全切除或不完全切除，伴有远处转移。

（四）病情判定　欧洲国际小儿肝肿瘤研究组SIOPEL制定。

1. 高危险组（HR）　应具备以下标准之一：① 血清AFP＜100 ng/ml；② 治疗前疾病程度分期系统（PRETEXT）4期；③ 肿瘤直接侵犯邻近器官或膈，或腹腔内结节；④ 肿瘤破裂或腹腔内出血；⑤ 远处转移；⑥ 腹腔内和（或）腹腔外淋巴结转移；⑦ 门静脉主干受累；⑧ 肝静脉三支和（或）下腔静脉受累。

2. 标准危险组(SR)　不具备高危险组的标准。

【治疗方案】

（一）治疗原则

1. 美国儿童肿瘤研究组(CCSG)和儿科肿瘤组(POG)原则　肿瘤若能一期完整切除,则先行一期手术切除,术后化疗。若肿瘤不能完整切除,则先行活检,明确诊断后给予术前化疗＋延期手术＋术后化疗。推荐顺铂＋长春新碱＋氟尿嘧啶为主要化疗药。

2. 欧洲国际小儿肝肿瘤研究组(SIOPEL)原则　推荐术前化疗＋延期手术＋术后化疗。所有患儿进行术前活检,明确诊断后进行术前化疗,使肿瘤缩小,为完整切除创造条件,减少肿瘤细胞播散和转移。推荐顺铂＋多柔比星(阿霉素)为主要化疗药。

（二）手术治疗

1. 术前评估　手术前必须仔细评估肿瘤是否能被切除。通过各种影像学检查,了解肿瘤的大小、数量、部位、有无转移以及与肝脏血管间的关系,肝脏血管造影对手术可行性判断有重要意义。立即手术切除肿瘤的禁忌证包括双侧肝叶受累、大部分肝静脉和下腔静脉等血管受累、多处弥散性病灶和远处转移灶。

2. 术前准备　如患儿合并营养不良、低蛋白血症,应进行静脉营养支持,给予维生素 K 等。

3. 手术方法　手术中根据肿瘤的大小、部位,选择术式,可以视情况进行肿瘤完整切除、肝叶切除、半肝切除或扩大的半肝切除。肝母细胞瘤多不伴有肝硬化,且肿瘤多为单发,包膜完整,可行左三叶或右三叶切除,切除的极量可达全肝的75%。小儿肝脏再生能力强,只要保存 20%以上的正常肝组织就能维持正常的生理需要,而且在 2 个月内再生后的肝脏可恢复到原来的体积,因此应积极争取肿瘤全部彻底地切除。如不能全部切除,可做姑息性的大部分肿瘤切除,遗留不多的肿瘤组织,术后辅以化疗,可能长期存活。

（三）化疗方案

1. PLADO 方案　第 1 日应用顺铂,80 mg/m^2 静脉滴注,或卡铂 400 mg/m^2 静脉滴注;第 2、3 日应用阿霉素,每日 30 mg/m^2 静脉滴注。

2. HB - SIOPEL - 3 方案　首次应用顺铂,剂量同上,15 日后接 PLADO 方案。可重复 PLADO 方案 5 个疗程。

3. ICE 方案　第 1～5 日每日应用异环磷酰胺,每日 1.5 g/m^2 静脉滴注,同时每日应用美斯钠(美安)解救,每次 300 mg/m^2 静脉滴注,每 3 小时 1 次,每日 4 次。第 1 日静脉滴注卡铂,450 mg/m^2。第 1～3 日每日应用依托泊苷(足叶乙甙,VP - 16),每日 100 mg/m^2 静脉滴注。

4. ITEC 方案　第 1、2 日每日应用异环磷酰胺,每日 300 mg/m^2 静脉滴注;第 3 日静脉滴注卡铂,400 mg/m^2。第 4、5 日应用阿霉素,每日 30 mg/m^2 静脉滴注。

第1～5日每日应用依托泊苷，每日100 mg/m² 静脉滴注。

5. APE方案　第1～3日每日应用依托泊苷，每日100 mg/m² 静脉滴注。第1日应用表柔比星（表阿霉素），20 mg/m² 静脉滴注。第2日静脉滴注顺铂，100 mg/m²。

6. ACP方案　第1～5日每日应用环磷酰胺，每日1 g/m² 静脉滴注，同时每日应用美斯钠解救，每次420 mg/m² 静脉滴注，每3小时1次，每日4次。第1日应用表柔比星，20 mg/m² 静脉滴注。第2日静脉滴注顺铂，100 mg/m²。

（四）经导管动脉化疗栓塞术（TACE）　在供应肝脏肿瘤的肝动脉内注入化疗药物和栓塞剂，局部高浓度的化疗药发挥高效的肿瘤杀灭作用，栓塞剂使供应肿瘤的动脉闭塞，肿瘤缺血坏死。在氯胺酮基础麻醉下，行股动脉插管至肝左或肝右动脉，注入顺铂20 mg/m² 和阿霉素0.4 mg/kg，然后给予碘化油进行肝动脉栓塞。

（五）肝脏移植　主要用于不能切除的肿瘤的治疗。肝移植中，由于肿瘤的肝脏被完全切除，可以有效地降低肝内肿瘤复发及因肝功能衰竭、门静脉高压等并发症所导致患者死亡的危险性。

（六）自体外周血干细胞移植　进行自体外周血干细胞的采集、冻存和回输。外周血干细胞动员采用ACP化疗方案＋重组人粒细胞集落刺激因子的方法。预处理方案采用CEM方案，即在术前－7～－4日应用卡铂，每日425 mg/m²，避光持续静脉滴注23小时；术前－7～－4日应用依托泊苷，每日338 mg/m²，静脉滴注24小时；术前－7～－5日应用美法仑（左旋苯丙氨酸氮芥），每日70 mg/m²，静脉滴注30分钟。

（七）分期治疗方案

1. 一期手术完全切除肿瘤者　即Ⅰ或Ⅱ期患者，术后化疗6个月左右。可给予PLADO方案6个疗程，每疗程间隔21日。也可应用HB－SIOPEL－3方案，或ICE方案，或APE与ACP方案交替（为1个疗程），共6个疗程。Ⅰ期患者可应用长春新碱＋CTX＋表柔比星方案半年，在第0、4、8、12、20周各应用1个疗程，每疗程第1、8日静脉滴注长春新碱，每日1.5 mg/m²；第1、2、8日静脉滴注CTX，每日400～600 mg/m²；第1、2日静脉滴注表柔比星，每日30～40 mg/m²。Ⅱ期患者可应用长春新碱＋CTX＋表柔比星＋顺铂＋VP－16方案1年，在第0、4、8、24、28、32周各应用长春新碱＋CTX＋表柔比星1个疗程，时间与剂量同上，在第12、16、20、36、40、44周各应用顺铂＋VP－16方案1个疗程，每疗程第1～5日静脉滴注顺铂，每日15 mg/m²；第1、3、5日静脉滴注VP－16，每日150 mg/m²。

2. 不能一期手术完全切除的巨大肿瘤者　包括Ⅲ或Ⅳ期患者。先进行肿瘤活检术，病理检查明确诊断后，进行术前化疗可应用HB－SIOPEL－3方案，或APE与ACP方案交替，或ICE方案，或ITEC方案2～5个疗程，先应用1个疗程，第1个疗程后肿瘤缩小后进行延期手术切除肿瘤。如果瘤体不缩小，AFP值不降

或升高，不再进行第2个疗程化疗，立即手术。如瘤体不缩小，但AFP下降，继续化疗、延期手术。如果5个疗程后仍不可切除肿瘤者，应考虑肝移植。如患儿接受术前化疗1～2个疗程，成功切除肿瘤后，术后则应用4～6个疗程，或AFP正常后再用2个疗程。如患儿接受术前化疗3～4个疗程，成功切除肿瘤后，再术后化疗2～3个疗程即可。如果已接受5个疗程术前化疗者，成功切除肿瘤后，术后化疗1～2个疗程或不再进行化疗。术前化疗也可应用肝动脉栓塞化疗(TACE)。Ⅲ或Ⅳ期患者术后可应用长春新碱＋CTX＋表柔比星＋顺铂＋VP-16方案1.5年，在第0、4、8、36、40、44周各应用长春新碱＋CTX＋表柔比星1个疗程，时间与剂量同上述Ⅰ期患者；在第12、16、20、48、52、56周各应用顺铂＋VP-16方案1个疗程，时间与剂量同上述Ⅱ期患者；在第28、32、60、64、68周各应用长春新碱＋CTX＋顺铂＋VP-16方案1个疗程，时间与剂量同上。手术后AFP立即升高常见，但AFP持续升高或AFP高水平，则必须进一步评价是否存在肿瘤复发或远处转移。

3. 不能切除的肿瘤者　包括肿瘤巨大弥漫至全肝、血管受侵犯、肿瘤包绕肝门及主要管道、肿瘤复发者，可行全肝切除后进行原位肝移植。

【疗效观察与随访】

1. 治疗中监测　治疗中观察治疗的不良反应，进行血常规、肝肾功能、电解质等检查，对怀疑有心肌损害者进行超声心电图和心肌酶谱检查。

2. 随访　治疗结束后半年内每2个月、半年后每3个月、1年后每6个月、2年后每年随访1次，直到第5年。随访时检查肝脏B超、肝功能、胸片、血AFP。治疗前90%患者AFP升高，不升高者预后不良。在肿瘤完整切除后，AFP多在术后1个月左右降至正常。如AFP持续不降或一度下降后再次升高，则提示肿瘤残留或者复发转移。

3. 疗效判定　① 完全缓解(CR)：治疗后肿瘤完全消失，影像学无肿瘤残留证据，血清AFP正常超过4周以上。② 部分缓解(PR)：肿瘤缩小超过50%，无新发病灶，血清AFP明显下降。③ 有效：完全缓解＋部分缓解。④ 疾病稳定状态(SD)：肿瘤缩小<50%，原发肿瘤体积无增大且无新发病灶。⑤ 无效(NR)：肿瘤缩小<25%，无新发病灶。⑥ 疾病进展(PD)：治疗中出现肿瘤体积增大超过25%或出现新发肿瘤病灶，或连续2周血清AFP水平升高超过正常值20%。

4. 预后　Ⅳ期高危组患儿生存率较Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期标准组低，血清AFP<100 ng/ml和AFP>100 000 ng/ml患者生存率低。能手术完整切除肿瘤者预后好。随着术前评估、肝脏切除技术和术后护理技术的提高，肝脏切除的术中病死率<5%，并发症已经很低。由于化疗方案的不断改进，5年生存率达到75%以上。术前用阿霉素和顺铂为基础的方案进行化疗后再手术切除肿瘤，已使5年生存率提高到78%～93%。病理类型为胎儿型者预后良好，6年生存率71%～100%，而小细胞未分化型、胚胎型及巨梁型等组织学类型预后不良，胚胎型6年生存率20%～31%。肝移植作为基本治疗的10年存活率85%，作为补救治疗的

10年存活率40%。已报道肝移植术后总的无复发存活率为79%～100%。

【治疗经验与解析】

1. 对就诊时分期较差患儿，进行术前化疗，可使原发肿瘤缩小，对达到手术完全切除或减少肿瘤残留及减少术后原发部位复发、转移起到积极的治疗作用。术后化疗对于巩固疗效、提高患儿生存率具有重要意义，因此，化疗是决定本病患儿综合治疗效果的重要治疗手段之一。自体外周血干细胞移植为治疗晚期患者提供了一种新的治疗思路。对晚期肝母细胞瘤患儿，进行自体外周血干细胞移植仍能达到部分缓解，可延长患儿生命，提高生活质量。

2. 对于出现转移的患者，如果采用积极的综合治疗措施，存在转移灶者尤其是肺转移患儿仍能长期存活。治疗肺转移病灶取得良好结果的前提包括：肿瘤原发病灶能被切除、术后6个月以上才出现单个转移灶、对化疗相当敏感（例如能使AFP降到25 ng/ml以下）、所有的转移灶均能被切除。无转移但不能切除的肿瘤（例如PRETEXT Ⅲ或Ⅳ期）病例，可选择原位肝移植治疗。肝移植成功最重要的预后因素是对化疗敏感，表现为肿瘤缩小和AFP水平显著降低。

3. 国内外多个研究中心对于体积巨大、浸润广泛、一期手术无法完整切除的肝母细胞瘤给予TACE术治疗，结果显示TACE术能有效缩小肿瘤体积，使肿瘤边界更加清楚、肿瘤血管化程度降低，使手术变得较为容易，减少了术中出血量，缩短了手术时间。一致认为TACE术是一种有效、安全的辅助治疗方法。但也有研究认为，介入治疗对肝功能的损害较全身化疗大，某些需做广泛肝切除的患儿应用时应慎重考虑。

（吴升华　陈筱青）

第七章

呼吸系统疾病

第一节　急性上呼吸道感染

急性上呼吸道感染(acute upper respiratory infections)简称“上感”或“感冒”，是由于病毒、细菌等病原体侵犯鼻、咽部、腭扁桃体而引起的急性上呼吸道炎症性疾病。本病90%以上的病原体为病毒，少数是细菌，病程长者可在病毒感染基础上继发细菌感染。常见的并发症有鼻窦炎、中耳炎、眼结合膜炎、颈淋巴结炎、咽后壁脓肿、肠系膜淋巴结炎等。本病全年皆可发病，但以冬春季节高发。流行性感冒系流感病毒、副流感病毒所致，参见“流行性感冒”一节。

【诊断标准】

（一）一般类型上感诊断依据

1. 轻症上感　有鼻塞、流涕、喷嚏、干咳，可有发热，年长儿可有咽部不适或咽痛，咽充血，腭扁桃体肿大。

2. 重症上感　多见于婴幼儿。突然高热、全身乏力、精神委靡、食欲不振、睡眠不安、咳嗽频繁、腹痛、腹泻、头痛等。部分患儿可出现高热惊厥、腹痛等。婴幼儿常以频繁呕吐起病，多见于后半夜，伴纳差、稀糊状大便，称之为胃肠型上感。体检可见咽部充血，腭扁桃体肿大，颌下淋巴结肿大及触痛，肺部呼吸音正常。系肠道病毒所致者常伴皮疹。

（二）两种特殊类型上感诊断依据

1. 疱疹性咽峡炎　好发于夏秋季，急性起病，突起高热，咽痛，流涎，厌食，呕吐等。查体咽部充血，在咽腭弓、腭垂、软腭或腭扁桃体上可见2～4 mm大小的疱疹，周围有红晕，疱疹破溃后形成小溃疡。病程1周左右。

2. 咽结合膜热　好发于春夏季，突起高热，咽痛，眼部刺痛，一侧或两侧滤泡性眼结合膜炎。颈部、耳后淋巴结肿大。可伴有胃肠道症状。病程1～2周。

凡具有上述表现之一者，排除急性传染病早期、流行性感冒、疱疹性口腔炎等，可诊断为相应类型上感。

【治疗方案】

（一）一般治疗　适当休息，多饮水，给予易于消化的饮食，保持室内空气新鲜并维持适当的温度及湿度，加强护理，注意呼吸道隔离，预防并发症。

（二）对症治疗

1. 退热　高热或有高热惊厥史者须积极采取降温措施，可用物理降温如冰枕、乙醇擦浴等方法，或口服对乙酰氨基酚，每日 40～60 mg/kg，或布洛芬混悬液，用于＞6 个月儿童，每次 5～10 mg/kg，或贝诺酯，每次 25 mg/kg，或给予小儿退热栓肛门塞入。根据病情可 4～6 小时重复 1 次，但不宜大剂量用药以免体温骤降、多汗，甚至发生虚脱。如发生高热惊厥，可予以止惊处理，10% 水合氯醛每次 0.5 ml/kg保留灌肠，或应用地西泮（安定）每次 0.1～0.3 mg/kg 静脉缓慢推注或肌内注射，或应用苯巴比妥（鲁米那）每次 5～8 mg/kg 肌内注射。

2. 缓解症状　可应用复方感冒制剂，如美敏伪麻溶液（惠菲宁）、酚麻美敏混悬液（泰诺）、小儿伪麻美芬滴剂（艾畅）、小儿氨酚黄那敏颗粒、小儿氨酚烷胺颗粒（优卡丹）、小儿感冒冲剂、复方锌布颗粒剂等。① 咳嗽：不宜用镇咳药如可待因、喷托维林（咳必清），可用盐酸氨溴索、鲜竹沥口服液、乙酰半胱氨酸、小儿消积止咳糖浆、小儿止咳化痰颗粒、复方甘草合剂、急支糖浆等止咳化痰合剂。福尔可定、含有右美沙芬的制剂用于刺激性干咳，不宜用于痰多的咳嗽。② 鼻塞：轻者不必处理，可用含有伪麻黄碱的制剂。③ 咽痛、疱疹性咽峡炎：可用银黄含化片、草珊瑚含片、西瓜霜润喉片等含服，或应用西瓜霜气雾剂喷咽喉部，可用淡盐水或复方硼酸溶液（朵贝氏溶液）漱口。

（三）抗感染治疗

1. 抗病毒药物　① 利巴韦林：口服片剂或颗粒剂，剂量每日 10～15 mg/kg，分 3～4 次口服，或用利巴韦林滴鼻液滴鼻，或用利巴韦林气雾剂吸入。重症患者可应用利巴韦林静脉滴注，剂量同上，疗程 3～7 日。② 干扰素：可应用干扰素滴鼻液滴鼻或干扰素气雾剂喷咽喉部，或用 α-干扰素 1 万 U/ml 雾化吸入。③ 其他：应用分泌型 IgA 滴鼻液滴鼻。咽-结合膜热的病原体为腺病毒，可用阿昔洛韦滴眼液点眼，严重者可用阿昔洛韦口服，每日 20 mg/kg，分 4 次口服，或静脉滴注，每日 10 mg/kg，疗程 1 周。

2. 抗生素　用于病程较长、病情较重且疑有细菌感染者，或有并发症者，可选用敏感抗生素。可口服阿莫西林颗粒剂、琥乙红霉素颗粒剂、依托红霉素混悬液、头孢羟氨苄颗粒剂、头孢克洛颗粒剂、头孢丙烯干混悬剂等。头孢克肟对葡萄球菌无效，若能排除葡萄球菌感染，可以选用，否则不宜应用。链球菌所引起的咽炎或腭扁桃体炎可选青霉素静脉滴注，如用 2～3 日后无效，可改用其他抗生素类药物。

（四）中医治疗　根据临床表现，分为风寒感冒和风热感冒两型。风寒型可选用午时茶、姜枣冲剂、正柴胡饮、明通治伤风等；风热型可选用健儿清解液、清肺口服液、金振口服液、鸡胆口服液、小儿消积止咳糖浆、板蓝根冲剂、双黄连口服液。风寒风热并存可应用小柴胡冲剂。暑湿感冒、腹胀、头痛用藿香正气口服液。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中须密切观察体温，警惕高热惊厥的发生。小婴儿要观察精神状况、反应、吃奶情况等。全身症状如精神、食欲等，常较热度及白细胞数更为重要。如饮食、精神如常者预后多良好；精神委靡、多睡或烦躁不安、面色苍白者，应加警惕。

2. 并发症观察　本病一般病情较轻，病程较短，预后良好。但发病率高，具有一定的传染性，有时还可合并严重并发症，涉及邻近器官如喉、气管、肺、口腔、鼻窦、中耳、眼以及颈淋巴结等。婴幼儿上感易向邻近组织扩散。并发急性中耳炎者，多高热不退，因耳痛哭闹不安、摇头、抓耳，早期鼓膜充血、膨隆，以后穿孔流出浆液或脓液，治疗不及时可影响听力；咽壁脓肿时可出现拒食、吞咽困难、言语不清、头向后仰、张口呼吸等症状，检查可见咽部充血、肿胀，咽壁呈半圆形突起，将软腭及同侧咽腭弓向前推移。上呼吸道感染易向下发展，引起支气管炎及肺炎，此时肺部听诊可闻及干、湿性啰音。并发肠系膜淋巴结炎时，有脐周阵发性腹痛，但无固定压痛点及肌紧张。出现心悸、胸闷等症状，应做心电图、心肌酶谱等检查，以排除病毒性心肌炎。年长儿患链球菌感染引起的上呼吸道感染时，可在病后2～3周并发急性肾小球肾炎、风湿热，可在病后复查ASO，检查心电图、尿常规。

【治疗经验与解析】

1. 本病的治疗中，对症治疗居首要地位。大多数急性上呼吸道感染为病毒感染，应用抗生素非但无效，还可引起机体菌群失调，诱导细菌耐药性。婴幼儿口服第二、三代头孢菌素，常可因菌群失调而产生腹泻。不宜使用糖皮质激素作为退热药治疗，糖皮质激素应用后当时虽然可暂时退热，但使机体免疫力降低，病程延长，并可促发继发细菌感染。

2. 诊断清楚有助于获得疗效。婴幼儿以哭闹不安、拒食、流涎为主时，常为疱疹性咽峡炎或口腔炎，要仔细检查口腔、咽部有无疱疹、溃疡等。疱疹性咽峡炎须与疱疹性口腔炎区别，后者的疱疹不仅在咽部，在颊黏膜、舌、口唇内也可有。区别清楚有助于治疗。疱疹性咽峡炎是由柯萨奇病毒引起，是RNA病毒，可用利巴韦林；而疱疹性口腔炎是由单纯疱疹病毒引起，是DNA病毒，用阿昔洛韦治疗更好。

3. 有些上呼吸道感染患儿表现为较长时期的清晨打喷嚏、流清水鼻涕，反复发作，应考虑过敏性鼻炎，鼻拭子涂片如嗜酸性粒细胞增多，可助诊断。此病多见于学龄前及学龄儿童，应用抗过敏药物有效。有的患儿长期流涕，睡眠时打鼾，应注意腺样体肥大，肥大的腺样体可阻塞后鼻孔，造成反复鼻腔炎症。进行腺样体摘除术，流涕自然停止。

4. 应用中成药制剂治疗感冒，须分清风寒型与风热型，风寒型者怕冷恶寒，发热轻，无汗，流清涕，大便稀，口不渴；风热型者高热，流脓涕，咽喉红肿疼痛，大便干，口渴。市场上大部分治疗感冒的中成药是以治疗风热型为主。应用治疗风热

型的中药去治疗风寒型，可加重症状，引起腹泻。因此，选用药物时应注意。羚贝止咳糖浆、克咳胶囊含有罂粟壳，不宜用于婴幼儿。

第二节　上气道咳嗽综合征

上气道咳嗽综合征（upper airway cough syndrome，UACS）指由鼻部及鼻窦病变引起的、以常超过 4 周的慢性咳嗽为主要症状、伴或不伴鼻后滴流综合征（post-nasal drainage syndrome，PNDs）的临床综合征。成人慢性咳嗽为 8 周以上，儿童为 4 周以上。PNDs 是由于鼻部或鼻窦区分泌物倒流至鼻后和咽喉部，甚至反流入声门或气管，导致以反复咳嗽为主要表现的综合征。一方面由于 PNDs 的诊断没有客观标准、分泌物无量化标准等问题，另一方面由于无法明确上气道疾病引起的咳嗽是由鼻后滴流刺激咽部所致，还是咽部本身慢性炎症所致，因此，美国胸科医师协会建议用 UACS 取代 PNDs。所以，UACS 包括各种鼻炎（变应性及非变应性）、鼻窦炎、慢性咽炎、慢性腭扁桃体炎、鼻息肉、腺样体肥大等上气道疾病，是临床上引起慢性咳嗽的重要原因之一。

【诊断标准】　引自 2008 年中华医学会儿科学分会呼吸学组《儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南》。

1. 慢性咳嗽（≥4 周）伴或不伴咳痰，咳嗽以清晨或体位改变时为甚，常伴有鼻塞、流涕、咽干并有异物感、反复清咽、有咽后壁黏液附着感，少数患儿诉有头痛、头晕、低热等。

2. 检查鼻窦区可有压痛，鼻窦开口处可有黄白色分泌物流出，咽后壁滤泡明显增生，呈鹅卵石样，有时可见咽后壁黏液样物附着。

3. 针对性治疗如抗组胺药和白三烯受体拮抗剂、鼻用糖皮质激素等有效。

4. 鼻窦炎所致者，鼻窦 X 线平片或 CT 片可见相应改变。

具备上述第 1 项，同时具备第 2～4 项之一，或同时已确诊为鼻炎（变应性及非变应性）、鼻窦炎、慢性咽炎、慢性腭扁桃体炎、鼻息肉、腺样体肥大等上气道疾病，可诊断为 UACS。

【治疗方案】

（一）一般治疗　避免接触过敏源和刺激物，包括冷空气、烟雾等环境。避免被动吸烟。

（二）病因治疗　UACS 包括各种鼻炎（变应性及非变应性）、鼻窦炎、慢性咽炎、慢性腭扁桃体炎、鼻息肉、腺样体肥大等，因此治疗主要是针对各种原发病进行治疗。

1. 抗感染治疗　对于鼻炎、鼻窦炎、慢性咽炎、慢性腭扁桃体炎，可进行分泌物培养和药敏试验，明确为细菌、肺炎支原体、衣原体病原感染者可考虑使用抗菌药物。肺炎支原体或衣原体感染者可选择大环内酯类抗生素，包括红霉素、阿奇

霉素、克拉霉素等。其他病原菌感染在初始经验治疗后，如需调整抗生素，应按药敏试验结果选用。头孢克肟对葡萄球菌无效，若能排除葡萄球菌感染，可以选用，否则不宜选用。

2. 祛痰治疗　慢性咳嗽如伴有痰，应以祛痰为原则，不能单纯止咳，以免加重或导致气道阻塞，可以选用乙酰半胱氨酸（富露施）、盐酸氨溴索、溴己新（必嗽平）、愈创甘油醚、桃金娘油（稀化粘素或吉诺通）和中药祛痰剂等。

3. 非变应性鼻炎　包括慢性单纯性鼻炎和肥厚性鼻炎。用第一代有镇静作用的抗组胺药物和减充血剂治疗，大多数患者在治疗后数日至2周内产生疗效。第一代抗组胺剂如马来酸氯苯那敏（扑尔敏），1岁以上小儿每日0.35 mg/kg，分3次口服；或溴苯那敏，3～6岁每次1 mg，6～12岁每次2 mg，每日3～4次口服。常用减充血剂为盐酸伪麻黄碱。鼻用减充血剂为盐酸羟甲唑啉喷雾剂，用3～5日，0.025%滴鼻剂用于2～6岁小儿，每次每鼻孔2～3滴，每日2次；0.05%鼻喷雾剂用于6岁以上儿童，每次每鼻孔2～3喷，每日2次。0.025%萘甲唑啉鼻喷雾剂，用于6岁以上儿童，每次每鼻孔1～2喷，每3～6小时1次。不宜长期使用0.5%或1%麻黄碱，可损害鼻黏膜纤毛。应用含有伪麻黄碱和第一代抗组织胺药的复合制剂，如美敏伪麻溶液（惠菲宁）、酚麻美敏混悬液（泰诺），可迅速改善了鼻塞、流涕、鼻后滴流三种症状。

4. 变应性鼻炎　可选择第二代抗组胺药物如西替利嗪、氯雷他定，口服白三烯受体拮抗剂如孟鲁司特，以及鼻吸入糖皮质激素如布地奈德、丙酸氟替卡松、糠酸莫米松等治疗，参见“变应性鼻炎”一节。

5. 慢性鼻窦炎　口服抗生素1个月以上。鼻腔局部应用鼻吸入糖皮质激素和减充血剂。对筛窦炎和全鼻窦炎，可进行鼻窦负压置换法治疗，可辅以物理疗法如紫外线照射、超短波内透热。对慢性上颌窦炎的较大儿童，可进行上颌窦穿刺冲洗法治疗。规范的保守治疗无效、病程迁延者，可应用功能性内镜鼻窦手术。

6. 慢性咽炎　可应用复方硼砂溶液、呋喃西林溶液、2%硼砂溶液含漱，含漱时头后仰，张口发“啊”音，使含漱液能清洁咽后壁。亦可含服银黄含化片、草珊瑚含片、西瓜霜润喉片等，或应用西瓜霜气雾剂喷咽喉部。

7. 慢性腭扁桃体炎　应用抗生素治疗。符合腭扁桃体切除术指征者可进行手术。

8. 腺样体肥大　具有腺样体肥大症状者，进行腺样体切除术。参见“腺样体肥大”一节。

【疗效观察与随访】　治疗中观察各种原发病症状有无缓解，如咳嗽、鼻塞、流涕、咽干、异物感、清咽动作、头痛、头晕、低热等。

【治疗经验与解析】

1. 上气道咳嗽综合征的多数原发病是耳鼻咽喉科疾病，但在儿科就诊。因此，儿科医师的职责是首先考虑到上气道咳嗽综合征，再初步考虑其原发病，转耳鼻咽喉科诊治。如病因不明，可进行经验性对症治疗以期达到有效控制；如果治

疗后咳嗽症状没有缓解，应重新评估。如果耳鼻咽喉科依据鼻窦部 X 线、CT 或 MRI 片诊断鼻窦炎，对于 2 岁以下的小儿不一定是鼻窦炎。由于婴儿鼻窦发育差，2 岁以上才可发生上颌窦炎、筛窦炎，而额窦、蝶窦在 6 岁后才会发炎。在鼻窦部 X 线、CT 或 MRI 片中，正常 2 岁以下的小儿鼻窦即可有结构不清、黏膜增厚，据此诊断"鼻窦炎"不妥。

2. 慢性咳嗽尤其在未明确病因前不主张使用镇咳药，且该类药物的使用与一些疾病的发病率和死亡率有关。美国儿科学会警示，可待因禁用于治疗各种类型的咳嗽。异丙嗪（非那根）的镇静作用有可能误导家长，应用该药减少孩子的吵闹而忽视了该药的不良反应，包括烦躁、幻觉、肌张力异常，甚至呼吸暂停、婴儿猝死。不良反应在婴儿中表现明显，因此 WHO 提出警告，异丙嗪禁用于 2 岁以下儿童，禁止作为镇咳药物。

（雷其洪　吴升华）

第三节　变应性鼻炎

变应性鼻炎（allergic rhinitis）又称为过敏性鼻炎，是指特应型（atopic type）个体接触变应原后，产生由 IgE 介导的介质（主要是组胺）释放，并有多种免疫活性细胞和细胞因子等参与的鼻黏膜变态反应性非感染性炎症性疾病。目前认为本病与室内空气中的甲醛，室外空气中的二氧化硫有密切关系。变应性鼻炎可伴发支气管哮喘、上气道咳嗽综合征、分泌性中耳炎、睡眠呼吸障碍等。

【诊断标准】 引自 2010 年中华医学会耳鼻喉头颈外科学分会《儿童变应性鼻炎诊断和治疗的专家共识》和 2009 年中华医学会耳鼻喉头颈外科学分会《变应性鼻炎诊断和治疗指南》。

（一）诊断依据

1. 症状　清水样涕、鼻痒、鼻塞、喷嚏等症状出现≥2 项，每日症状持续或累计≥1 小时。可伴有眼痒、结膜充血等眼部症状。严重患儿可有"变应性敬礼"动作，即为减轻鼻痒和使鼻腔通畅而用手掌或手指向上揉鼻。

2. 体征　常见鼻黏膜苍白、水肿、鼻腔水样分泌物。严重患儿可出现：① 变应性黑眼圈：由于下眼睑肿胀而出现的下睑暗影；② 变应性皱褶：由于经常向上揉搓鼻尖而在鼻部皮肤表面出现横行皱纹。

3. 皮肤点刺试验　在停用抗组胺药物至少 7 日后进行。使用标准化变应原试剂，在前臂掌侧皮肤点刺，20 分钟后观察结果。每次试验均应进行阳性和阴性对照，阳性对照采用组胺，阴性对照采用变应原溶媒。按相应的标准化变应原试剂说明书判定结果。

4. 血清特异性 IgE 检测　适用于任何年龄，是诊断儿童变应性鼻炎的重要实验室指标之一。

具有上述症状和体征，并同时具备皮肤点刺试验或血清特异性 IgE 检测两项中任何一项的阳性结果，可确诊儿童变应性鼻炎。

（二）分类诊断

1. 间歇性变应性鼻炎　每周症状<4 日，或连续<4 周。

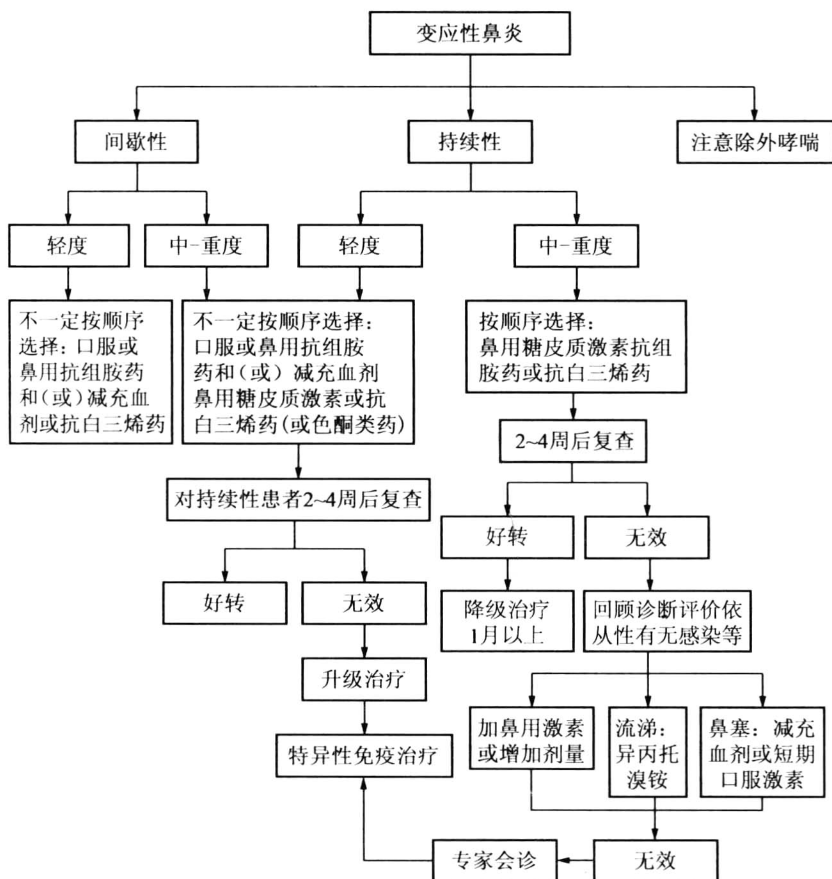
2. 持续性变应性鼻炎　每周症状≥4 日，或连续≥4 周。

（三）分度诊断

1. 轻度变应性鼻炎　症状较轻，对学习、文体活动和睡眠无明显影响。

2. 中-重度变应性鼻炎　症状明显，对学习、文体活动和睡眠造成影响。

【治疗程序】



【治疗方案】　主要引自 2010 年中华医学会耳鼻喉头颈外科学分会《儿童变

应性鼻炎诊断和治疗的专家共识》和2009年中华医学会耳鼻喉头颈外科学分会《变应性鼻炎诊断和治疗指南》。

（一）一般治疗

1. 避免接触变应原　尽量避免接触已知的变应原，如宠物、羽毛、花粉等。做好室内环境控制，如经常通风、被褥衣物保持干燥、不使用毛毯等。

2. 健康教育　做好与患儿及家长的沟通，让家长了解该病的慢性和反复发作的特点，以及对生活质量、学习能力和下呼吸道的影响（尤其是可诱发哮喘），以提高治疗的依从性。

（二）药物治疗

1. 抗组胺药　是治疗轻度间歇性或轻度持续性变应性鼻炎的首选药物。单用于轻度间歇性或轻度持续性变应性鼻炎，或与鼻用糖皮质激素联合治疗中-重度变应性鼻炎。疗程一般≥2周。推荐口服或鼻用第二代或新型H_1抗组胺药。鼻内局部用抗组胺药，如左卡巴斯汀（立复汀）鼻喷剂，用于9岁以上儿童，每次每鼻孔2喷，每日2次。氮卓斯汀（爱赛平）鼻喷剂，用于5岁以上儿童，每次每鼻孔1喷，每日2次。口服抗组胺药，<5岁口服糖浆，≥5岁口服片剂。氯雷他定，空腹服，用于2岁以上儿童，体重<30 kg者每次5 mg，每日1次；体重≥30 kg者每次10 mg，每日1次。西替利嗪，1～2岁2.5 mg，3～6岁5 mg，7～12岁10 mg，每日1次口服。

2. 糖皮质激素　鼻用糖皮质激素是治疗中-重度持续性变应性鼻炎的首选药，也可用于轻度患者。每日早晨应用，疗程≥4周。糠酸莫米松鼻喷剂（内舒拿），用于3岁以上儿童，每次每鼻孔1喷，每日1次。丙酸氟替卡松鼻喷雾剂（辅舒良），用于4岁以上儿童，每次每鼻孔1喷，每日1次。布地奈德鼻喷雾剂（雷诺考特），用于6岁以上儿童，起始剂量每次每鼻孔2喷，每日1次，维持剂量每次每鼻孔1喷，每日1次。口服糖皮质激素用于对其他药物治疗无反应或不能耐受鼻用糖皮质激素的重症患者。短期口服泼尼松，每日0.5～1 mg/kg连服7日后，每日减少5 mg，然后改为鼻用糖皮质激素局部应用。

3. 抗白三烯药物　是治疗中-重度持续性变应性鼻炎的重要药物，特别适用于伴有下呼吸道症状的患儿，如同时合并气道高反应性、支气管哮喘等。孟鲁司特（顺尔宁），2～5岁每日1次口服4 mg，6～14岁每日1次口服5 mg，常与鼻用或吸入糖皮质激素联合使用。

4. 色酮类药物　即肥大细胞稳定剂，起效较慢，用于缓解鼻部症状，也可用于对花粉过敏者在花粉播散季节前的预防用药。用于6岁以上儿童。2%色甘酸钠滴鼻剂，每次每鼻孔3～4滴，每6小时1次。2%色甘酸钠鼻喷雾剂，每次每鼻孔1～2喷，每4～6小时1次。2%色甘酸钠滴眼液可缓解眼部症状。

上述药物在足够疗程、症状得到基本控制后，可根据病情程度减少剂量和使用次数。

5. 鼻内减充血剂　睡前用于鼻充血引起的鼻塞。用 3～5 日，一般不超过 7 日，以免出现快速耐受现象，作用减弱。盐酸羟甲唑啉鼻喷雾剂，0.025%滴鼻剂用于 2～6 岁小儿，每次每鼻孔 2～3 滴，每日 2 次；0.05%鼻喷雾剂用于 6 岁以上儿童，每次每鼻孔 2～3 喷，每日 2 次。禁用含有萘甲唑啉的制剂。

6. 抗胆碱药　用于治疗流涕严重者。0.03%异丙托溴铵鼻喷雾剂，用于 6 岁以上儿童，每次每鼻孔 2 喷，每日 2～3 次。

7. 鼻腔盐水冲洗　应用生理盐水或 1%～2%高渗盐水冲洗鼻腔，每日 2 次。有助于改善症状、清洁鼻腔、恢复鼻黏膜功能。

（三）特异性免疫治疗

1. 适应证　主要用于常规药物治疗无效的 5 岁以上儿童、主要由尘螨导致的变应性鼻炎。要求诊断明确、合并其他变应原数量少（1～2 个）、患儿家长理解治疗的风险性和局限性。特异性免疫治疗包括皮下免疫治疗、舌下免疫治疗和鼻腔免疫治疗。

2. 禁忌证　① 合并持续性支气管哮喘同时发作；② 正在使用 β 受体阻断剂；③ 合并其他免疫性疾病；④ 5 岁以下儿童；⑤ 患儿家长无法理解治疗的风险性和局限性，或无法接受治疗方案。

3. 皮下注射免疫疗法　分两阶段进行注射，即剂量累加阶段和剂量维持阶段。一律采用上臂外侧三角肌处皮下注射。根据变应原皮肤试验结果（见表 7-1）决定起始浓度。该疗法全身不良反应发生率约为 1%。

表 7-1　变应原提取液脱敏注射起始浓度

皮试结果	起始浓度（w/v）
+	$1:10^6$
++	$1:10^8$
+++	$1:10^{10}$
++++	$1:10^{12}$

用皮试阳性的变应原浸液从极低浓度开始皮下注射，每种浓度注射 10 次为 1 个疗程，每个疗程均从 0.1 ml 开始，以后每次递增 0.1 ml，至第 10 次恰为 1 ml，每周 2～3 次，此后即可进入维持量注射阶段，一般固定在一定浓度（如 $1:10^2$）和一定剂量（一般为 0.5 ml），维持 3～5 年。

全身不良反应分为速发性全身反应（皮下注射后 30 分钟内发生）和迟发性全身反应（皮下注射后 30 分钟后发生），分为 0～4 级，表现为局部或全身荨麻疹、血管神经性水肿、哮喘、过敏性休克等，根据分级，应用抗组胺药、糖皮质激素、肾上腺素等。

4. 舌下含服免疫疗法　总疗程≥2 年。将脱敏液滴入舌下，含够 1～3 分钟

后吞下即可，尤其适用于儿童，安全性好于皮下免疫疗法，全身不良反应发生率 0.13%。

（四）其他治疗

1. 物理治疗　对鼻甲黏膜激光照射、射频、微波热凝等治疗，可降低鼻黏膜敏感性。

2. 外科手术　用于矫正鼻腔的明显的解剖学变异，或合并慢性鼻-鼻窦炎且药物治疗无效者。治疗鼻中隔偏曲可进行鼻中隔矫正术。鼻内选择性神经切断术包括翼管神经、筛前神经，可使神经兴奋性降低。

【疗效观察与随访】

1. 观察指标　观察治疗后变应性鼻炎症状：如鼻痒、打喷嚏、流清涕、鼻塞以及头昏等症状的缓解情况，发作频率、发病持续时间的改变，停药后多长时间复发，影响患者生活质量等指标的改善情况。根据儿童合作和理解的程度，尽可能采用视觉模拟量表（VAS）对治疗前后的总体症状和鼻炎分类症状分别进行临床疗效评定。免疫治疗的远期疗效评定应在疗程结束 2 年后进行。

2. 预后　变应性鼻炎目前尚不能彻底根治，但通过长期、正规的综合治疗，其症状可得到良好控制，并改善患者的生活质量。由于环境中长期存在变应原刺激，鼻部症状不能完全消除，需要应用药物维持治疗。预防和早期治疗变应性鼻炎有助于防止哮喘的发生或减轻下呼吸道症状的严重程度。

【治疗经验与解析】

1. 2008 年《变应性鼻炎及其对哮喘的影响》（ARIA）的核心观点包括：① H_1 抗组胺药对于所有变应性鼻炎患者而言是重要的治疗药物；② 鼻内糖皮质激素是中-重度过敏性鼻炎患者的一线用药；③ 白三烯受体拮抗剂对于变应性鼻炎伴哮喘患者是非常重要的药物；④ 舌下特异性免疫治疗被证明是一种安全和有效的疗法。特异性免疫治疗是一种改变疾病发展过程的对因疗法，应该尽早使用，以防止受累鼻黏膜发生不可逆损伤，并预防进一步发展为严重疾病如哮喘。

2. 鼻内糖皮质激素是治疗变应性和非变应性鼻炎最有效的药物。使用鼻内糖皮质激素治疗变应性鼻炎的理论基础，是在鼻黏膜的受体部位可以聚集高浓度的药物，而且很少发生全身不良反应。这类药物对变应性鼻炎的所有症状以及眼部症状都有改善作用。如果鼻充血持续存在或症状反复，鼻内糖皮质激素是最适合的一线治疗，而且比其他任何治疗更有效。治疗期间，喷鼻药物应用方法不当可导致涕中带血丝，主要由于长期喷鼻激素针对鼻中隔黏膜某一处喷用所致，需双手交叉使用喷鼻药物。

3. 过去认为，H_1 抗组胺药不作为以鼻塞症状为主的变应性鼻炎患者的一线用药，但越来越多的证据表明，第二代或新型 H_1 抗组胺药对于缓解鼻塞有良好作用。第二代口服 H_1 抗组胺药对哮喘具有一定的疗效，虽然这类药物一般不推荐直接用于哮喘的治疗，但鼻炎患者接受抗组胺药治疗可使伴发的哮喘症状得到改

善。治疗变应性鼻炎可减少哮喘急诊次数。

第四节　急性化脓性扁桃体炎

急性化脓性扁桃体炎(acute suppurative tonsillitis)包括急性滤泡性扁桃体炎和急性隐窝性扁桃体炎，是由于病原体引起的腭扁桃体急性化脓性炎症性疾病。腭扁桃体的炎症往往伴有程度不等的咽黏膜和其他邻近淋巴组织炎症。本病主要致病菌为乙型溶血性链球菌，其他病原体如非溶血性链球菌、葡萄球菌、肺炎链球菌、流感杆菌等也可引起。本病多在春秋两季的气温变化时容易发病。抵抗力降低如受凉、劳累，或有害气体刺激等情况可诱发本病。

【诊断程序】

1. 急性起病，发热、畏寒、头痛、食欲下降、咽痛、吞咽困难。幼儿可拒食、呕吐、高热惊厥、呼吸困难。体检发现咽部充血，腭扁桃体肿大，表面有黄白色脓点，或在隐窝口处有灰白色豆渣样渗出物。常伴下颌角淋巴结肿痛。

2. 排除咽白喉、樊尚咽峡炎、传染性单核细胞增多症等。

具备上述两项可诊断为本病。

【治疗方案】

（一）一般治疗　本病具有传染性，故患者要适当隔离。卧床休息，进流质饮食及多饮水，加强营养及疏通大便。

（二）药物治疗

1. 抗生素　首选青霉素，每次5万～10万U/kg，每6小时1次，根据病情轻重，决定给药途径如肌内注射或静脉滴注，一般用5～7日，若治疗2～3日后高热不退，可改用其他种类抗生素。可应用头孢呋辛、头孢西丁、头孢孟多、头孢美唑、头孢匹胺、头孢唑肟、头孢替胺等，每日50～80 mg/kg，每8小时1次静脉滴注。一般用5～7日。头孢克肟对葡萄球菌无效，不宜选用。

2. 对症治疗　高热时可口服退热药如对乙酰氨基酚，每日40～60 mg/kg，或布洛芬混悬液，用于＞6个月儿童，每次5～10 mg/kg，或贝诺酯，每次25 mg/kg，或给予小儿退热栓肛门塞入。根据病情可4～6小时重复1次。局部治疗可应用西瓜霜气雾剂、口腔炎气雾剂、银尔通气雾剂喷咽部。幼儿可选用银黄含化片、草珊瑚含片、碘喉片、华素含片、健民咽喉片、西瓜霜含片等含服。年长儿可用复方硼砂溶液、复方氯己啶含漱液(口泰)、口康含漱液或1∶5 000呋喃西林液漱口。

3. 并发症治疗　出现腭扁桃体周围脓肿、咽旁脓肿、咽后脓肿、急性中耳炎、急性喉炎等局部并发症时，或出现风湿热、急性心肌炎、心内膜炎、急性肾小球肾炎、脓毒败血症等，按相应疾病进行治疗。

（三）手术治疗

1. 腭扁桃体切除术指征　① 5岁以上儿童，每年发生急性化脓性扁桃体炎或

慢性腭扁桃体炎反复急性发作>4 次；② 腭扁桃体过度肥大影响呼吸、睡眠、吞咽及发声功能；③ 常并发邻近器官病变如腭扁桃体周围脓肿、急性中耳炎、急性喉炎、颈淋巴结炎等，或有其他器官并发症如肾小球肾炎、风湿热、心肌炎等；④ 慢性腭扁桃体炎引起长期低热；⑥ 腭扁桃体角化症，或有结石、息肉样增生、囊肿、良性肿瘤。

2. 手术禁忌证　① 正发生腭扁桃体炎症时不宜手术，应在炎症消退 2～3 周后手术；② 造血系统疾病或凝血障碍者；③ 严重全身性疾病如肾小球肾炎、风湿热、心肌炎、肝炎、结核病、糖尿病等病的活动期不宜手术。应在肾小球肾炎发病后4～6 周病情缓解后手术，风湿热的治疗停药后 2 个月手术；肝炎后 1 年内不宜手术；④ 在脊髓灰质炎、流感等传染病流行时，易感儿不宜手术。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗过程中观察体温变化，咽部及腭扁桃体外观的改变，复查血常规了解感染情况变化，怀疑有并发症时查血沉、补体、血培养、肾功能、尿常规、心电图等了解病情进展及变化。

2. 预后　本病一般经过 5～7 日治疗，咽痛、发热等症状可完全消失，检查见咽部及腭扁桃体充血水肿消退，腭扁桃体表面脓性物消失。合并全身并发症、符合手术治疗指征者，待急性期过后行腭扁桃体切除术，并发症常可得到控制或治愈。

【治疗经验与解析】

1. 咽部的局部治疗很重要，可减轻咽痛症状，并促进局部炎症消散，不能仅仅全身应用抗生素而忽视局部治疗。抗生素治疗应足量、足疗程，以防炎症未彻底消除而再次加重。急性腭扁桃体炎治愈后，需注意预防反复发作，应提高抵抗力，避免急性腭扁桃体炎的诱因。

2. 腭扁桃体在<5 岁小儿有一定免疫功能，可代偿性肥大，是咽部淋巴环防病的一道防线。腭扁桃体切除后该器官的功能丧失对儿童造成的负面影响值得关注，为了最大保留腭扁桃体的免疫功能，CO_2 激光、低频超声波、低温等离子技术等已应用于临床，使手术更加精细、微创和安全，尤其适用于儿童手术。

第五节　腺样体肥大

腺样体肥大（adenoid vegetation）又称增殖体肥大，是由于鼻咽部及其毗邻部分或腺样体（咽扁桃体）自身的炎症反复刺激，使腺样体发生病理性增生的疾病。腺样体位于鼻咽顶后壁，是咽淋巴内环的一部分，在正常情况下，5～7 岁为生理性肥大，青春期后逐渐萎缩，15 岁达到成人状态而基本消失。若腺样体病理性增生肥大且引起相关症状者称腺样体肥大。本病多发生于 3～5 岁儿童，且常合并有慢性扁桃体炎、中耳炎及阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征等，对身体的发育与健康有较大影响。

【诊断标准】

1. 临床症状　① 鼻阻塞:张口呼吸,睡眠打鼾,说话带鼻音,常并发鼻炎、鼻窦炎。病久者出现“腺样体面容”,即张口呼吸、上唇短而上翻、上切牙突出、鼻唇沟变浅、上颌骨变长、鼻根下陷、面容缺乏表情。② 可反复上呼吸道感染,并发慢性扁桃体炎、中耳炎、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征等。

2. 辅助检查　鼻咽镜检查可见肥大的腺样体。鼻咽侧位 X 线片或 CT 扫描见肥大的腺样体。

具备上述两项可诊断为本病。

【治疗方案】

（一）一般治疗　注意营养,预防感冒,提高机体免疫力,积极治疗原发病和并发症,如应用抗生素控制炎症。用 0.5%麻黄碱滴鼻,减轻鼻塞症状。鼻用激素能使其腺样体萎缩,缓解症状,使小儿平稳度过腺样体肥大时期。随着年龄的增长,腺样体将逐渐萎缩,病情可能得到缓解或症状完全消失。

（二）手术治疗　若保守治疗无效应尽早行腺样体切除术,不限制年龄和季节。手术常与扁桃体切除术一起施行,若扁桃体无明确的手术指征,可单独切除腺样体。腺样体切除术的手术方式有:① 传统腺样体切除术:包括腺样体切除器切除法和腺样体刮匙刮除法。② 间接鼻咽镜下腺样体刮除术。③ 鼻内镜下腺样体切除术:包括腺样体切除术和刮除术、鼻内镜下电动切割器腺样体切除术、鼻内镜下激光腺样体气化术。

【疗效观察与随访】

1. 随访　腺样体肥大若适时手术切除且手术彻底,疗效较好。手术后门诊随诊,必要时可复查鼻咽侧位 X 片或鼻咽镜。腺样体切除术后如有腺样体残留,可引起腺样体肥大复发,原有重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征、肥胖的患儿复发率较高。所以在手术后,还应该适当控制体重以减少复发机会。

2. 疗效判断标准　① 治愈:鼻塞、耳鸣、张口呼吸和打鼾等症状消失,鼻咽镜检查无腺样体残留,周围组织无损伤。② 好转:以上症状好转,鼻咽镜检查腺样体部分残留。③ 无效:症状无改善,鼻内镜检查腺样体大部分残留。

【治疗经验与解析】

1. 传统腺样体切除术的优点是手术简单和器械较简单,费用较低;缺点是非直视下手术,故切除不完全,容易残留腺样体组织,易引起腺样体肥大的复发,并成为日后中耳炎、鼻咽炎、鼻窦炎感染细菌的贮留部。间接鼻咽镜下腺样体刮除术操作简单,视野清楚直观,手术时间短,较彻底,不易复发,损伤小,但儿童不易配合。鼻内镜下激光腺样体气化术具有方法安全,不出血或少出血,易操作疗效好等优点,但多用于较小的腺样体。

2. 目前手术治疗以鼻内镜下电动切割器腺样体切除术为首选。该手术中,鼻内窥镜在电视监视下,将全自动电动切割器的刀头深入到鼻咽部腺样体处,可将

腺样体吸入远端开口内，切碎并吸走，同时吸走创面的出血，始终保持术野清晰，直至将腺样体组织切吸干净。该手术视野暴露好，直观，切除彻底，止血可靠，复发少，已在临床上逐渐被较多地采用。

第六节　慢性咽炎

慢性咽炎(chronic pharyngitis)是由于急性咽炎的反复发作，或各种鼻病、慢性扁桃体炎、腺样体炎、呼吸道慢性炎症、粉尘、有害气体(被动吸烟)、辛辣食物等刺激，引起咽部黏膜、黏膜下及淋巴组织的慢性炎症。本病常为上呼吸道慢性炎症的一部分，分为单纯性咽炎、肥厚性咽炎、萎缩性咽炎与干燥性咽炎。多见于成年人，可见于年长儿，有抵抗力和免疫力低下的全身因素如贫血、维生素缺乏、下呼吸道慢性炎症、消化不良、营养不良等。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 临床症状　① 急性咽炎的反复发作；② 间歇期无明显全身症状，有咽部异物感、痒感、灼热感、干燥感或微痛感，常有“吭、咯”声的清咽动作，希望将附于咽后壁的分泌物排出或咽下；③ 晨起刺激性咳嗽；④ 无痰或咳出颗粒状、藕粉状分泌物。

2. 体格检查　见咽后壁充血，淋巴滤泡增生，滤泡上可见小白点。咽后壁常附有黏稠分泌物。

具备上述两项，排除鼻、咽、喉、气管、食管、颈部等其他病变导致的类似症状，可诊断本病。

（二）分型诊断

1. 慢性单纯性咽炎　咽部黏膜充血，血管扩张，咽后壁散在淋巴滤泡，附有少量黏稠分泌物。

2. 慢性肥厚性咽炎　咽部黏膜充血增厚，咽后壁淋巴滤泡增生显著，散在突起或融合成块。

3. 萎缩性咽炎与干燥性咽炎　黏膜干燥，萎缩变薄，苍白发亮，附有黏稠分泌物或带臭味的黄褐色痂皮。

【治疗方案】

（一）一般治疗　去除病因，避免粉尘及有害气体，积极治疗鼻和鼻咽部慢性炎症，纠正便秘和消化不良，治疗全身性疾病。积极锻炼身体，增强抵抗力。

（二）药物治疗

1. 抗生素　急性咽炎发作时应用抗生素治疗。间歇期以局部治疗为主，一般不全身应用抗生素。

2. 局部治疗　应用西瓜霜气雾剂或银尔通气雾剂喷咽喉部。年长儿可应用复方硼砂溶液、呋喃西林溶液、2%硼砂溶液、口康含漱液含漱，含漱时头后仰，张口发“啊”音，使含漱液能清洁咽后壁。亦可含服银黄含化片、草珊瑚含片、西瓜霜润喉片、薄荷喉片。萎缩性及干燥性咽炎用2%碘甘油涂抹咽部。

3. 其他药物　可用双花、麦冬适量，加胖大海两枚，用开水泡代茶饮之。口服六神丸、金嗓清音丸或金嗓利咽丸等。萎缩性及干燥性咽炎服用维生素A、维生素B_2、维生素C、维生素E，可促进黏膜上皮生长。

（三）其他治疗　肥厚性咽炎如咽后壁淋巴滤泡增生广泛者，可用10%硝酸银溶液烧灼淋巴滤泡，也可冷冻、激光或射频治疗，但以适度为原则，处理范围不宜过大过深。超声雾化治疗能减轻咽部干燥症状。

【疗效观察与随访】

1. 观察指标　治疗后观察咽后壁黏膜色泽、分泌物、滤泡增生情况以及精神状况。

2. 预后　本病病程长，症状顽固，迁延不愈。症状易反复发作，可对部分患者造成心理影响。

【治疗经验与解析】　在治疗中，积极寻找确切的致病因素，尽可能去除病因，如家庭装潢的甲醛气体、被动吸烟等。提高抵抗力和免疫力可促进痊愈。

（黄　群　吴升华）

第七节　急性感染性喉炎

急性感染性喉炎(acute infectious laryngitis)是由于病毒、细菌感染所致的喉部黏膜急性弥漫性炎症。常见病毒为副流感病毒、流感病毒和腺病毒，常见细菌为金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌和链球菌。本病大多为上呼吸道感染的一部分，也在麻疹、流感、百日咳、肺炎等病程中并发。冬春季节多发，多见于6个月至3岁的婴幼儿。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 发热、声嘶、犬吠样即“空空”样咳嗽，体检可见咽喉部充血。重者可致失音和吸气时喉喘鸣。严重者有面色苍白、发绀、烦躁不安或嗜睡、鼻翼扇动、心率加快、三凹征，呈吸气性呼吸困难。

2. 排除白喉、喉痉挛、急性喉气管支气管炎、支气管异物、急性会厌炎等。

3. 间接喉镜下可见声带肿胀，声门下黏膜呈梭形肿胀。

4. 细菌感染者咽拭子或喉气管吸出物做细菌培养可阳性。

具有上述第1、2项可临床诊断为急性感染性喉炎，如同时具有第3项可确诊，如同时具有第4项可做病原学诊断。

（二）喉梗阻分度诊断

1. 一度喉梗阻　① 安静时如常人，三凹征可不明显，活动后出现吸气性喉喘鸣和呼吸困难；② 听诊呼吸音清楚；③ 心音、心率无改变。

2. 二度喉梗阻　① 安静时出现喉鸣及吸气性呼吸困难，三凹征明显；② 听诊可闻喉传导音或管状呼吸音；③ 心音无改变，心率较快，120～140 次/分。

3. 三度喉梗阻　① 安静时出现喉鸣及吸气性呼吸困难，三凹征显著，烦躁，口唇及指、趾发绀，口周发青或苍白，双眼圆睁，惊恐万状，头面出汗；② 听诊呼吸音明显降低或消失；③ 心音低钝，心率在 160 次/分以上；④ 血气分析有低氧血症、二氧化碳潴留。

4. 四度喉梗阻　① 经过呼吸困难的挣扎后，渐呈衰竭，昏睡或进入昏迷。由于呼吸无力而浅促、暂时安静，三凹征反而不明显，但面色苍白或发灰；② 呼吸音几乎全消失，仅有气管传导音；③ 心音微弱极钝，心率或快或慢，不规律；④ 血气分析有低氧血症、二氧化碳潴留。

【治疗方案】

（一）一般治疗　轻者进半流质或流质饮食，严重者可暂停饮食。体温高者，应用物理或药物降温。少讲话，使声带休息。及时吸痰保持呼吸道通畅，缺氧者吸氧。多饮水，必要时输液，维持水电解质平衡。

（二）药物治疗

1. 糖皮质激素　可根据病情严重程度，采用口服及静脉应用糖皮质激素。一度喉梗阻可口服泼尼松，每次按 1 mg/kg 计算，每 4～6 小时口服 1 次。一般服药 6～8 次后，喉鸣及呼吸困难多可缓解或消失而停药。二度以上喉梗阻可用氢化可的松静脉点滴，每次按 5～10 mg/kg，6 小时后可根据情况重复给药或改成泼尼松口服。地塞米松静脉点滴，每次按 0.25～0.5 mg/kg，每日 1 次，呼吸困难缓解后即可停药。

2. 抗生素　尽早静脉滴注足量抗生素控制感染。一般患儿给予一种抗生素如青霉素类、头孢菌素类或大环内酯类等即可，严重者予以两种以上抗生素，并及时取咽拭子做细菌培养及药物敏感试验以便选用适当抗生素。

3. 雾化吸入药物　雾化吸入大剂量激素，用氧气驱动雾化吸入布地奈德混悬液，每次 2～4 mg，每 2～4 小时 1 次，雾化吸入后加速喉部炎症及水肿的消退。可超声雾化吸入，将 1%的麻黄碱 10 ml、盐酸氨溴索 15 mg 或 α 糜蛋白酶 5 mg、地塞米松 2 mg、庆大霉素 2 万 U 加入雾化器中，以减轻喉部肿胀，缓解呼吸困难。

（三）直接喉镜吸痰　三度喉梗阻患儿，由于咳嗽反射差，喉部或气管内常有分泌物潴留，可在直接喉镜下吸痰，多可立即缓解呼吸困难。在进行直接喉镜检查吸痰的同时，还可超声雾化吸入药物。吸痰后，应严密观察病情变化，必要时行气管切开术。

（四）气管切开　四度喉梗阻者，应立即行气管切开术抢救。三度喉梗阻经

上述治疗无效者，也应及时行气管切开术。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察喉梗阻严重程度的变化，包括吸气性喉鸣、呼吸频率、三凹征、肺部呼吸音、心率，有无口唇及指、趾发绀，口周发青或苍白、精神状态、意识情况等。此外应监测实验室指标有血常规、痰培养、血气分析等。

2. 治愈标准　声嘶缓解，犬吠样咳嗽及喉鸣消失，呼吸频率正常，无呼吸困难，体温正常，面色如常，心肺听诊无异常。

【治疗经验与解析】　小儿喉腔狭小，软骨软弱，黏膜内血管及淋巴管丰富，黏膜下组织松弛，易引起喉水肿；且咳嗽功能不强，致分泌物不易排出；神经敏感，受刺激后易引起喉痉挛，并发喉梗阻。在治疗中，雾化吸入糖皮质激素的疗效迅速，可迅速抑制喉水肿、喉梗阻。可同时静脉滴注糖皮质激素和抗生素。如药物治疗仍改善不佳，应及时行直接喉镜吸痰及气管切开术。

（姚　劲　吴升华）

第八节　喉软骨软化病

喉软骨软化病（laryngomalacia）又称先天性喉喘鸣（congenital laryngeal stridor），是由于会厌软骨或杓会厌皱襞的软弱，导致吸气时喉腔变窄而发生喉鸣的一种喉部发育异常的先天性疾病。部分婴儿的母亲可有饮食缺钙或孕期四肢酸麻、小腿抽筋的病史。本病在新生儿发病，多在2岁左右恢复正常。

【诊断标准】

1. 生后一般无症状，多在生后7～14日逐渐出现吸气性喉鸣声，哭声无嘶哑，吞咽正常。轻症者喘鸣为间隙性，合并呼吸道感染、哭闹和吃奶时症状明显，安静或入睡时症状减轻；重症者喘鸣持续，哭闹和入睡症状更明显，可有吸气性呼吸困难、三凹征，部分患儿可有发绀。

2. 排除手足搐搦症的喉痉挛、先天性喉蹼、喉囊肿、喉软骨畸形、先天性气管蹼、气管狭窄、小下颌等。

3. 直接喉镜检查，见会厌大而软或杓会厌皱襞松弛，将会厌挑起后喉鸣声消失。

具备上述前两项可初步诊断本病，同时具备第3项可确诊。

【治疗方案】

（一）一般治疗　注意护理、精心喂养，喂养过程中应注意避免呛奶。多晒太阳。呼吸道感染可以加重喉喘鸣，因此应注意保护性隔离，预防呼吸道感染。

（二）药物治疗

1. 维生素D和钙剂　口服维生素D，每日800 U，母乳喂养婴儿在3个月后改为每日400 U，服至2岁。人工喂养婴儿如果每日吃维生素D强化配方奶≥

500 ml，则每日给予维生素 D 200 U，服至 2 岁。每日给予元素钙 200～500 mg 口服 1 个月，以后如果每日奶量≥500 ml 可停用钙剂。

2. 抗生素　一般病例无需抗生素治疗。在合并呼吸道感染时应选择适当的抗生素控制感染。疗效欠佳时需根据痰培养及药敏调整抗生素。

（三）对症治疗　合并呼吸道感染时应注意清理呼吸道，从而减轻喉头梗阻及呼吸困难，保持呼吸道通畅。低氧血症时吸氧。喉梗阻及呼吸困难严重者需及时进行气管切开，必要时机械通气。

【疗效观察与随访】　治疗中观察喉鸣声是否减弱或消失。大多数患者在 2～3 岁后，随着喉的发育、气管环随年龄增大并逐渐变硬，症状自行缓解。

【治疗经验与解析】　本病患儿大多症状不严重，除了常规给予维生素 D 和钙剂之外，要注意预防呼吸道感染，多晒太阳，加强营养。母亲在怀孕 16 周起，每日补充钙剂 1 000 mg，孕晚期每日补充钙剂 1 500 mg，可预防本病的发生。

（王　全　吴升华）

第九节　气管支气管软化

气管支气管软化（tracheomalacia and bronchomalacia）是由于气管支气管发育异常或气管外压迫所致的管壁结构异常而造成的气管支气管硬度降低。由于气管软化、通气不畅阻碍分泌物的排出进而导致炎性损伤，患儿发生慢性顽固性咳嗽伴有喘鸣。根据病因，本病分为：① 原发性气管支气管软化：年龄多在 6 个月以下，气管支气管发育异常，部分与缺乏维生素 D 有关；② 继发性气管支气管软化：见于婴幼儿。胸腺肥大、气管支气管旁淋巴结肿大、先心病的心房心室扩大、囊肿、肺动脉韧带、血管环等压迫气管，也见于早产儿应用呼吸机后发生的支气管肺发育不良。

【诊断标准】

1. 临床表现　① 慢性顽固性咳嗽，多在夜间熟睡时突发较深的金属音样干咳，可呈阵发性，类似于异物引起的呛咳，可伴有高调、单音性喘鸣。② 小婴儿多表现为阵发性发绀和呼吸困难，在哭闹时发生呼气相屏气发作。③ 症状随活动增多而明显，因伴发感染而加重。④ 常反复发生肺炎。

2. 支气管镜检查　软化的气管支气管壁在呼气时动力性内陷，导致管腔内径缩小。分度标准：① 轻度：气管直径内陷≤1/3；② 中度：气管直径内陷 1/3～1/2；③ 重度：气管直径内陷 1/2～4/5 或接近闭合，或咳嗽时完全塌陷。

具备上述两项可诊断为本病。

【治疗方案】

（一）一般治疗　保持气道通畅。夜间喘息发作时，可抱起改变体位。喂养过程中应注意避免呛奶。多晒太阳。注意保护性隔离，预防呼吸道感染。

（二）药物治疗

1. 维生素D和钙剂　口服维生素D，每日800～1 000 U，母乳喂养婴儿在3个月后改为每日400 U，服至2岁。人工喂养婴儿如果每日吃维生素D强化配方奶≥500 ml，则每日给予维生素D 200 U，服至2岁。每日给予元素钙200～500 mg口服1～3个月，以后如果每日奶量≥500 ml可停用钙剂。

2. 抗生素　在伴发呼吸道感染时应选择适当的抗生素控制感染。疗效欠佳时需根据痰培养及药敏调整抗生素。

（三）对症治疗　合并呼吸道感染时应注意清理呼吸道，痰多堵塞气道时吸痰、拍背。超声雾化吸入α糜蛋白酶、盐酸氨溴索，加强排痰。发绀或呼吸困难时吸氧。呼吸困难严重者需及时气管切开进行机械通气。少数对运动不耐受、影响正常生活者，需要进行气管内支架置入术。对于继发性气管支气管软化的患儿，对气管外压迫的原发病给予相应治疗。

【疗效观察与随访】　治疗中观察慢性咳嗽、喘鸣、阵发性发绀、呼吸困难、呼气相屏气发作、呼吸道感染的控制情况，必要时再次进行支气管镜检查。部分原发性气管支气管软化的患儿，随着年龄增长，气管壁逐渐发育完善、变硬，在5岁内症状可自行缓解。

【治疗经验与解析】　治疗的重点是保持呼吸道通畅。对于小婴儿的家长，可嘱咐其自备氧气袋，当患儿有阵发性发绀、呼吸困难时及时吸氧。除了常规补充维生素D和钙剂之外，可补充其他维生素如维生素A，促进气道上皮细胞发育。

（吴升华　吴家鸣）

第十节　急性喉气管支气管炎

急性喉气管支气管炎(acute larygotracheobronchitis)是由于病毒感染（易继发细菌感染）累及上、下呼吸道而导致的喉、气管及支气管黏膜的急性弥漫性炎症。常见病原体为副流感病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒，易在病毒感染基础上继发流感杆菌、金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、溶血性链球菌、大肠埃希菌等感染。多见于婴幼儿，在冬季与早春气候干燥时多发。可为流行性或散发性，常继发于麻疹或流行性感冒之后抵抗力低下时。

【诊断标准】

1. 临床表现　① 轻型：起病缓，有上呼吸道感染症状，症状渐加重，为急性喉炎加上急性支气管炎的临床表现，可发热、渐进性吸气性喉喘鸣、犬吠样咳嗽、声嘶、失音，三凹征。肺部闻及干啰音、痰鸣音或不固定的大、中水泡音。胸片为支气管炎表现。② 暴发型：高热，烦躁或精神委靡，吸气、呼气均有呼吸困难，喉喘鸣，呼吸心率增快，面色由发绀转为苍白，咳嗽反射消失，脱水，昏迷。可于数小时或1日内死亡。两肺呼吸音降低，间有干啰音。胸片有阻塞性肺气肿、肺不张。

2. 支气管镜检查　气管及支气管黏膜充血肿胀，声门及声门下狭窄。管腔内积有胶状黏稠分泌物或褐色脓痂。少数患者的管腔黏膜上覆有干燥粗糙的假膜，取出后黏膜上有少量渗血，为纤维蛋白性喉气管支气管炎。

具备上述第1项，伴或不伴第2项，排除急性喉炎、急性会厌炎、急性细支气管炎、喉白喉、呼吸道异物、支气管哮喘，可诊断本病。

【治疗方案】

（一）一般治疗　体温高者，应用物理或药物降温。加强呼吸道管理，湿化吸入氧气，帮助翻身、拍背，利于痰液排出，及时吸痰保持呼吸道通畅。进流质或半流质易消化食物。纠正失水、酸中毒及电解质紊乱。

（二）药物治疗

1. 抗生素　较重病例大多在病毒感染基础上继发细菌感染，可先静脉滴注1种或2种广谱抗生素，待细菌培养及药物敏感试验得出结果后，根据试验结果选用有效抗生素。

2. 糖皮质激素　二度以上喉梗阻者需静脉应用糖皮质激素。一般多采用地塞米松、氢化可的松、甲泼尼龙静脉滴注。地塞米松每次0.25～0.5 mg/kg。氢化可的松每次5～10 mg/kg。甲泼尼龙每次1～2 mg/kg。开始剂量偏大，以后逐渐减量，致症状消失后停药，在第1次给予足量激素后，6～8小时可重复用1次。

3. 雾化吸入药物　用氧气驱动雾化吸入或超声雾化吸入1%的麻黄碱10 ml、盐酸氨溴索15 mg或α糜蛋白酶5 mg、地塞米松2 mg或布地奈德混悬液1～2 mg、庆大霉素2万U、利巴韦林50 mg，以减轻喉部肿胀，缓解呼吸困难。

（三）解除气道梗阻

1. 直接喉镜应用　如有喉及气管异物体征，在直接喉镜下可见脓块或干痂附于声门或声门下，吸痰后用喉异物钳取出痂块，喉梗阻可明显减轻。如喉梗阻仍然存在，应立即行气管切开。由于气管插管易被脓块堵塞而发生窒息，故不宜使用。

2. 气管切开　气管切开后清除气道内分泌物、痂皮和假膜，纤维蛋白性喉气管支气管炎一旦确诊，需立即行气管切开。

【疗效观察与随访】　治疗后主要观察患儿气道阻塞的解除情况、精神状态、体温、咳嗽的变化。如吸气相及呼气相呼吸困难明显减轻、无三凹征，说明病情趋于稳定。如患儿呼吸困难仍明显，需要进一步解除气道阻塞，同时注意高热、肺部并发症及心循环系统衰竭等的相应处理，纠正失水、酸中毒及电解质紊乱。

【治疗经验与解析】

1. 治疗中禁用吗啡、阿托品类药物。对烦躁者使用镇静剂时也须慎重，以免因呼吸困难的症状表面上暂得好转而误认为病情已有缓解，却因严重缺氧，发生循环呼吸衰竭以致死亡。

2. 解除呼吸道阻塞是治疗成功的关键。气管切开后，加强雾化吸入，滴入无

菌生理盐水和抗生素液，保持气道内湿润，以免干痂形成。如出现发绀、烦躁、呼吸音降低，提示脓块或干痂堵塞气道，应及时拔出套管内管，反复滴入无菌生理盐水，然后吸痰；如仍然有呼吸困难，应进行支气管镜检查，取出痂皮和假膜。

（韩　青　吴升华）

第十一节　急性支气管炎

急性支气管炎（acute bronchitis）又称为急性气管支气管炎（acute tracheobronchitis），主要是由病毒、细菌、肺炎支原体等病原体引起的气管、支气管黏膜的急性炎症性疾病。多见于婴幼儿，常继发于上呼吸道感染以及麻疹、百日咳、伤寒等急性传染病后。免疫力低下、营养不良、佝偻病、特应性体质（atopy）、慢性鼻炎、鼻窦炎、咽炎等是本病的诱因。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 以咳嗽为主要症状。干咳，2～3 日后加重转为湿性咳嗽，有痰声，可咳出白色黏痰或黄色脓痰。可有或无发热。年长儿可诉头痛、胸痛；婴幼儿可有呕吐、腹泻等消化道症状。

2. 体检两肺呼吸音粗糙。可闻及干啰音、痰鸣音和不固定的大中水泡音。

3. 胸部 X 线检查有肺纹理增粗，或肺门阴影增深，亦可正常。

4. 血常规检查如白细胞、中性粒细胞增高，提示有细菌感染。病毒感染时血白细胞计数正常或降低，淋巴细胞正常或相对增加。

5. 咽拭子或喉气管吸出物做细菌培养可阳性。鼻咽脱落细胞涂片做免疫荧光检查，可确定病毒感染。

具有上述第 1、2 或第 1～3 项可临床诊断为急性支气管炎，第 4、5 项可作为病原学诊断的参考条件。

（二）喘息性支气管炎诊断标准

1. 多见于 3 岁以下，常有湿疹或其他过敏史。

2. 咳嗽、气喘，呼气性呼吸困难，肺部叩诊呈鼓音，两肺满布哮鸣音及少量粗湿啰音，可有三凹征及鼻翼扇动。

3. 有反复发作倾向。

4. 肺部 X 线检查有肺纹理增多、增粗或模糊及肺气肿改变。

【治疗方案】

（一）一般治疗　发热期宜给流质或软食，多饮水。给予易消化食物，吃奶婴儿应少量多次喂奶，以免导致吐泻等消化不良症状。卧室温度、湿度要适宜。注意经常变换体位及拍背，以促进排痰。有缺氧者吸氧。

（二）药物治疗

1. 控制感染　病毒感染时可用利巴韦林(病毒唑)口服或静脉滴注，每日 10 mg/kg。可应用双黄连口服液口服，或炎琥宁、穿琥宁、喜炎平、热毒宁等中药抗病毒制剂静脉滴注。疑有细菌感染时，可用青霉素每次 80 万 U，肌内注射，每日 2 次，亦可口服阿莫西林或头孢菌素如头孢羟氨苄、头孢丙烯、头孢克洛等。严重者可用青霉素每次 5 万～10 万 U/kg 静脉滴注，每日 2～3 次，或用第一、二代头孢菌素静脉滴注。如系支原体感染，应使用红霉素、阿奇霉素等大环内酯类药物。

2. 对症治疗.

(1) 退热：发热者可用物理降温如冰枕、乙醇擦浴等方法，体温超过 38.5℃可口服退热药，如对乙酰氨基酚，每日 40～60 mg/kg，或布洛芬混悬液，用于＞6 个月儿童，每次 5～10 mg/kg，或贝诺酯，每次 25 mg/kg，或给予小儿退热栓肛门塞入。

(2) 化痰止咳：可选用盐酸氨溴索糖浆、复方鲜竹沥、乙酰半胱氨酸、易坦静、溴己新(必嗽平)、小儿消积止咳糖浆、小儿化痰止咳颗粒等。一般不用含有阿片、可待因成分的镇咳药物。右美沙芬、福尔可定为中枢性镇咳药，含有右美沙芬的药物或福尔可定用于疾病早期的刺激性干咳，不宜用于慢性或伴有大量分泌物的咳嗽。超声雾化吸入药物，将盐酸氨溴索 15 mg 或 α 糜蛋白酶 5 mg、地塞米松2 mg、庆大霉素 2 万 U、利巴韦林 50 mg 或干扰素 5 万 U 加入生理盐水中雾化吸入。

(3) 喘息性支气管炎的治疗：可口服泼尼松每日 1～2 mg/kg，用 1～3 日。并予以普米克令舒(布地奈德)1 mg、特布他林(博利康尼)2.5 mg、异丙托溴铵 250 μg，每日 1～2 次雾化吸入。喘憋严重者用氨茶碱每次 3～5 mg/kg，每 6～8 小时1 次，口服或静脉滴注，有条件应进行血药浓度监测。也可用喘乐宁雾化吸入，口服沙胺丁醇等。严重者可应用氢化可的松每次 5～8 mg/kg，或地塞米松每次 0.2～0.3 mg/kg 静脉滴注，必要时可重复。

（三）物理治疗　迁延性支气管炎可加用超短波治疗。

【疗效观察与随访】

1. 治疗后观察患儿精神状态、体温、咳嗽的变化。并发细菌感染白细胞数增高者注意复查。如体温正常，咳嗽消失，说明已治愈。如患儿咳嗽加重，持续发热 4～5 日，应考虑是否感染向下蔓延导致肺炎，必要时摄胸部 X 线片，因为部分肺炎可听不到湿性啰音。密切观察体温变化，以防止发生高热惊厥。观察咳嗽表现，对于痉挛性的咳嗽要排除百日咳的可能。

2. 对于哮喘性支气管炎的患儿要注意观察精神状况、面色，有无呼吸困难、缺氧的表现，如呼吸急促、鼻扇、三凹征、发绀等。哮喘性支气管炎严重者可发展为心力衰竭、呼吸衰竭，要密切注意呼吸及心脏的情况，必要时予以吸氧、镇静及强心、利尿、血管活性药物等治疗。

【治疗经验与解析】

1. 咳嗽严重者应避免给予镇咳药，烦躁着应避免应用镇静剂。镇咳药或镇静

剂会抑制咳嗽反射，甚至抑制咳嗽中枢，影响纤毛的生理性活力，使炎性分泌物不易排出，不利于改善肺的通气功能，还会导致咳嗽加重，病情恶化。

2. 患儿咳嗽、咳痰时，表明支气管内分泌物增多，为促进分泌物顺利排出，可用雾化吸入后拍背帮助祛痰。如果是婴幼儿，除拍背外，还应帮助翻身，每1～2小时1次，使患儿保持半卧位，有利痰液排出。

（田　曼　吴升华）

第十二节　毛细支气管炎

毛细支气管炎(bronchiolitis)是一种主要由呼吸道合胞病毒(RSV)所引起的、婴幼儿特有的急性毛细支气管炎症性疾病。其临床特征是呼吸急促、喘憋、三凹征、呼气性喘鸣等。北方多数病例发生在冬春季，南方地区夏秋季也有发病，可有小范围的流行。该病仅见于2岁以下的婴幼儿，多见于2～6个月婴儿。病变主要侵及直径75～300 μm的毛细支气管，肺泡也可受累，属于特殊类型的肺炎。

【诊断标准】

1. 见于2岁以内的婴幼儿，尤其是2～6个月婴儿。

2. 上呼吸道感染表现后2～3日出现持续性干咳，发作性喘憋，严重时呼吸暂停。低热或不发热。发作严重者可并发心力衰竭、呼吸衰竭。

3. 呼吸急促，鼻翼扇动，发绀，三凹征明显。肺部叩诊呈过清音，听诊呼气相呼吸音延长，呼气性喘鸣音，严重时呼吸音减低或消失。喘憋稍缓解时可闻及细湿啰音。

4. 胸部X线片可见支气管周围炎或斑片状阴影、肺气肿。

5. 血中RSV-IgM抗体可阳性，或鼻咽分泌物中检出RSV抗原或核酸。

具有上述1～4项，可临床诊断为本病，同时具有第5项可做病原学确诊。

【治疗方案】

（一）一般治疗　保持呼吸道通畅，必要时吸痰以清理呼吸道。保证周围环境安静舒适，空气流通，控制室内温度在22～24℃，湿度55%～65%，充分饮水，抬高头部与胸部，注意经常变换体位及拍背，以促进排痰。有缺氧表现时应予以吸氧，婴儿用头罩吸氧。监测血氧饱和度，并调整吸入氧浓度使血氧饱和度保持在95%以上。

（二）雾化吸入　每日3～4次经氧驱动雾化、超声雾化或经空气压缩泵雾化吸入药物，然后拍背吸痰。

1. 支气管扩张剂　每次吸入β肾上腺素受体激动剂如硫酸沙丁胺醇雾化液2.5 mg，或特布他林混悬液2.5 mg，或0.5%非诺特罗氢溴化物(备劳特)0.05 mg/kg，可同时吸入M胆碱受体阻滞剂0.025%异丙托溴铵溶液(爱喘乐)，每次0.25 mg。也可吸入维生素K_3每次5 mg，或硫酸镁每次25 mg/kg，或利多卡因

每次 2 mg/kg，肾上腺素每次 1.5 mg 吸入。

2. 糖皮质激素　布地奈德混悬液(普米克令舒)每次 0.5～1 mg，或地塞米松每次 2 mg 吸入。

3. 化痰药　α 糜蛋白酶每次 5 mg，或盐酸氨溴索每次 15 mg，或乙酰半胱氨酸或 10%羧甲基半胱氨酸每次 2～3 ml 吸入。

4. 抗病毒药物　利巴韦林每次 10～15 mg/kg，或 α-干扰素每次 5 万 U/kg 吸入。RSV 免疫球蛋白，每次吸入 50 mg/kg，共 2 次，每次约 20 分钟，间歇 30～60 分钟。也可用双黄连注射液雾化吸入。

5. 3%高渗盐水　每次 2～4 ml。支气管哮喘患儿禁用。

（三）喘憋治疗

1. 糖皮质激素　静脉滴注琥珀酸氢化可的松 5～10 mg/kg，或甲泼尼龙 1～2 mg/kg，根据病情每 6～8 小时 1 次，可连用 3～5 日。

2. 硫酸镁　25%硫酸镁注射液每次 0.1～0.16 ml/kg，加入 10%葡萄糖溶液 30～50 ml 中，在微量输液泵中持续输注 3 小时，速度为每分钟 2.5 mg/kg，连用 3～5 日，每日最大量≤2 g。一般在疾病初期使用，具有解痉平喘、镇静作用。不良反应包括一过性面色潮红、恶心等，通常在药物输注时发生。如过量出现肌张力低下、呼吸抑制，可静脉滴注 10%葡萄糖酸钙 2 ml/kg(须稀释)拮抗。

3. 氨茶碱　每次 3～5 mg/kg 静脉滴注，根据病情每 6～8 小时 1 次，用 1～3 日。氨茶碱“治疗窗”较窄，使用时应注意不良反应的发生，有条件应做血药浓度监测。

4. 其他药物　静脉滴注维生素 K_3 每日 1～2 mg/kg；喘憋兼有烦躁者可应用氯丙嗪 1 mg/kg 与异丙嗪 1 mg/kg 静脉推注，必要时 4～6 小时后重复使用。

（四）其他治疗

1. 抗病毒治疗　应用 α-干扰素，每日 10 万 U/kg，每日 1 次肌内注射，用 3～7 日。或利巴韦林每日 10～15 mg/kg，每日 1 次静脉滴注，用 5～7 日。严重者可静脉滴注免疫球蛋白，每日 400 mg/kg，每日 1 次静脉滴注，用 3～5 日。有条件可用 RSV 免疫球蛋白，可一次性静脉滴注 1.5～2 g/kg。

2. 纠酸与补液　呼吸性酸中毒的治疗包括保持气道通畅、雾化吸痰，对呼吸衰竭者可进行气管插管和加压人工呼吸，参见“呼吸衰竭”一节。严重病例有代谢性酸中毒，监测血气分析给予纠酸治疗。5%碳酸氢钠 3～5 ml/kg 静脉缓慢推注，既可纠酸，又有控制喘憋效果。由于呼吸增快导致的脱水多为高渗性脱水，所以补液可以用 1/3～1/5 张液体，液体量可按 2/3 量补给。每日总液量不超过 60～80 ml/kg，输液速度每小时<5 ml/kg，以免加重心脏负担。

3. 改善微循环　可选用酚妥拉明＋多巴胺，剂量为每次每分钟 2～3 μg/kg，总量<10 mg，缓慢静滴或输液微泵持续输注，必要时可重复 1 次。东莨菪碱每次 0.03～0.05 mg/kg，静脉滴注；或山莨菪碱(654-2)每次 0.2～0.3 mg/kg 静脉滴

注，多在疾病后期呼吸道分泌物较多时使用。常见的不良反应为口干、面红、视近物模糊等。

4. 抗生素 如继发细菌感染可应用抗生素治疗。使用大环内酯类药物较好，该类药物除有抗菌作用外，同时具有抗炎平喘作用。

5. 纠正心力衰竭 严重病例易发生心力衰竭，应及时应用毛花苷C(西地兰)，可合用呋塞米、酚妥拉明。参见“充血性心力衰竭”一节。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容 治疗中密切观察心率、呼吸、体温、血氧饱和度，有无喘憋、呼吸急促、鼻翼扇动、三凹征等；严重患者需监测血压、血电解质、血气分析，观察是否有皮肤干燥、尿量减少等脱水表现。观察是否有心率显著增快、肝大等心力衰竭表现。注意体温变化，继发细菌感染时可发热。

2. 预后 该病预后多数良好，最危险的时期是喘憋及呼吸困难发生后的48～72小时，经过正确治疗后大多迅速恢复，并在数日内痊愈。但新生儿及未成熟儿或合并先天性心脏病者，则死亡率较高，主要死因是喘憋时间过长，甚至呼吸暂停，严重的失代偿性酸中毒、严重的脱水。及时发现和处理代谢性酸中毒、呼吸性酸中毒、心力衰竭及呼吸衰竭至关重要。

【治疗经验与解析】

1. 本病的突出表现是严重喘憋，尽快地终止喘憋是治疗的关键。对支气管扩张剂的使用仍有争议。从本病的发病机制来看，毛细支气管的病变主要由细胞坏死的碎片和纤维素阻塞所致，而平滑肌痉挛的作用很小，因此用这些药作用有限。从临床上应用效果来看，对病情不重者或初治患者应用支气管扩张剂、糖皮质激素可较快见效，吸入疗法疗效优于静脉给药。但对于病情严重、多次发病的患儿，应用支气管扩张剂、糖皮质激素时多在3～4日后才见效，可能由于多次应用后β_2受体、糖皮质激素受体下调的缘故。6个月以下婴儿的气道平滑肌β_2受体发育不完善，又有M受体功能亢进，因此用异丙托溴铵吸入的疗效优于β_2受体激动剂。

2. 国外报道雾化吸入大剂量利巴韦林20～60 mg/ml，每日持续6～12小时以上，疗程3～7日，可抑制RSV的复制，缓解喘憋。干扰素雾化吸入的肺部浓度高，可抑制RSV的复制，疗效优于肌内注射干扰素，肌内注射干扰素的肺部浓度低，主要聚集在肾脏。糖皮质激素可抑制干扰素的合成，用于治疗本病尚有争议，但对于病情严重的患儿，应用糖皮质激素可抑制炎症，缓解病情。酚妥拉明、东莨菪碱与氨茶碱可使心率加快，有心力衰竭倾向时不宜使用。硫酸镁既有扩张毛细支气管作用，又有镇静、减少炎性介质的作用，应用后能迅速止喘，所要注意的是静脉滴注的速度很重要，如速度过快可引起心率减慢、低血压，甚至呼吸暂停。氯丙嗪与异丙嗪应用后患儿入睡，喘憋改善，但抑制其咳嗽，可使咽喉部分泌物增多，必要时用电动吸引器吸痰。免疫球蛋白静脉滴注常有较好疗效，但并非立刻止喘，有条件时可用RSV免疫球蛋白。

（梁　慧　吴升华）

第十三节　支气管扩张

支气管扩张(bronchiectasis)是由于支气管管壁发育缺陷或继发于感染、气道梗阻等引起一支或多支支气管管壁组织破坏,从而造成不可逆性扩张的气道器质性疾病。根据发病原因可分为:① 先天性支气管扩张:较少见,因支气管软骨、肌肉或弹力纤维发育缺陷所致;② 后天性支气管扩张:多继发于麻疹、百日咳、毛细支气管炎、重症肺炎、哮喘、支气管淋巴结结核、肿瘤、异物、囊性纤维性变、原发性纤毛运动障碍等疾病,与免疫功能缺陷有关。

【诊断标准】

1. 临床表现　① 长期慢性湿性咳嗽,常有脓痰(年幼儿不易咳出),多见于清晨起床后或变换体位时;② 病重者可有胸痛、气促、喘息和咯血。③ 肺底闻及呼气相湿啰音。部分患者有杵状指(趾)、上颌窦炎。

2. X线胸片　支气管扩张(充气征),支气管壁增厚(双轨征),病变部位肺容量减少,肺底部贴近心影处可有三角形致密影,中下肺粗乱的肺纹理中有蜂窝状透光阴影或卷发状阴影。

3. 高分辨率CT　支气管壁增厚,支气管内径大于伴行的肺动脉内径,呈现戒指征。肋软骨胸膜旁可见1 cm以内的支气管,纵隔胸膜旁可见支气管影和支气管增厚。

具备上述第1、2项可初步诊断为本病,同时具备第3项,可确诊本病。

【治疗方案】

(一) 一般治疗　呼吸新鲜空气,避免被动吸烟或刺激性气体。保持呼吸道通畅。注意休息,加强营养。

(二) 病因治疗　积极治疗原发病。结核感染者治疗结核。进行支气管镜检查以找出可能的病因,对于各种原因造成气道梗阻者,应及时去除病因。免疫功能缺陷者可进行免疫替代治疗,低丙种球蛋白血症者可应用免疫球蛋白治疗,在X连锁无丙种球蛋白血症和普通变异型免疫缺陷病的患者,确诊后早期使用免疫球蛋白替代治疗,使血中的IgG水平大于5 g/L,能够有效防止支气管扩张的形成。参见“原发性免疫缺陷病”一节。

(三) 保持气道通畅

1. 体位引流　原则上使患病处肺部处于高位,引流支气管开口向下,以利于痰液的排出。对不同的病变区域采取不同的顺位姿势排痰,如病变在后方应取俯卧位,病变在前方应取仰卧位,病变在下后方采取上半身向下的俯卧位等,每日进行2次,每次20分钟,使周围的痰流至肺门处较大支气管再咳出。

2. 祛痰剂　口服乙酰半胱氨酸(富露施)每次100 mg,每日2～4次口服,或盐酸氨溴索糖浆,<5岁每次7.5 mg,5～12岁每次15 mg,>12岁每次30 mg,每

日 2～3 次饭后口服，或氯化铵每日 40 mg/kg，分 4 次饭后口服，或溴己新（必嗽平），<5 岁每次 4 mg，每日 2 次，>5 岁每次 4 mg，每日 3～4 次。也可应用愈创木酚甘油醚，2～6 岁每次 50～100 mg，6～12 岁每次 100～200 mg，每日 2～3 次饭后口服。桃金娘油（稀化粘素或吉诺通）用于 4 岁以上儿童，每次 120 mg，每日 2～3 次口服。羧甲司坦，每日 30 mg/kg，分 3 次口服。也可雾化吸入化痰药物，每次吸入 α 糜蛋白酶 5 mg，或盐酸氨溴索 15 mg，或 10% 乙酰半胱氨酸 1～3 ml，每日 2～3 次。湿化呼吸道然后顺位排痰、拍背吸痰。

3. 纤维支气管镜应用　如体位引流难以排出痰液，可经纤维支气管镜吸痰，局部滴入抗生素液等，冲洗稀释痰液后再吸出。有条件可在纤维支气管镜下进行支气管肺泡灌洗术排痰。

（四）抗感染治疗

1. 急性感染期用药　应根据痰细菌培养及抗生素敏感试验结果选用抗生素。选用针对肺炎链球菌及流感嗜血杆菌有效的抗生素，也要注意有无金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌的感染。可应用阿莫西林，第二、三代头孢菌素，新的大环内酯类药物如克拉霉素、阿奇霉素等，根据病情选择口服或静脉滴注的方法。如有厌氧菌混合感染，加用甲硝唑或替硝唑。抗生素疗程至少 7～10 日。

2. 缓解期预防用药　抗生素预防性口服治疗的原则是低剂量、短疗程、窄谱。可口服琥乙红霉素、阿莫西林、复方磺胺甲噁唑（复方新诺明）等。一旦产生耐药，及时换药，可改为使用非口服途径。在施行外科疗法前后，也要应用抗菌药物预防性治疗。

（五）咯血的治疗

1. 止血药　少量咯血可应用药物治疗，一般都能止住。可应用维生素 K_1 每次 10 mg，肌内注射或静脉滴注。卡巴克络（安络血），<5 岁每次 2.5～5 mg，>5 岁每次 5～10 mg，每日 2 次肌内注射。酚磺乙胺每次 10 mg/kg，每日 1～2 次肌内注射或静脉滴注。大量咯血应用垂体后叶素（血管加压素）5～10 U，加入葡萄糖溶液 50 ml 中于 15 分钟内静脉滴注，或巴曲酶 0.5～1 kU 静脉滴注或肌内注射。

2. 介入治疗　大量咯血可行支气管动脉栓塞术。

（六）手术治疗

1. 肺段或肺叶切除术　适应证为：① 经内科治疗、介入治疗 9～12 个月以上仍然无效，患儿的一般健康状况渐趋恶化。② 重症病例限于一个肺叶或一侧肺。③ 反复咯血，不易控制，需切除出血不能控制的气道部分。④ 病变区域屡次复发严重感染，且药物不易控制或可能有耐药微生物如曲霉菌生长的区域。术前的内科治疗，包括应用强有力的抗生素治疗和支气管扩张药治疗，以减少细菌感染并促进分泌物引流，为手术做好准备。

2. 双肺移植术　用于病变广泛累及双肺、伴有严重呼吸功能损害者。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗后观察咳嗽、排痰量、咯血的变化及肺部啰音的吸收情况。复查X线胸片。

2. 预后　本病在初、中期治疗及时，急性感染得以控制者，预后较好。如治疗不及时，可伴发肺脓肿、肺气肿。反复发作或久治不愈者，易发生大量咯血，预后较差。局限性病变，远期预后好；而合并哮喘和双侧支气管扩张的患儿，以及存在铜绿假单胞菌、真菌感染的患者，预后差。

【治疗经验与解析】

1. 过去认为支气管扩张是不可逆的，但有病例证实，即使已经形成支气管扩张，去除梗阻后，经抗感染、肺部理疗等充分保守治疗，扩张的支气管可能重新修复，肺内炎症也可消失，而不必手术。

2. 正常人排痰靠咳嗽，支扩患者支气管壁软骨及黏液清除机制已破坏，咳嗽并不能把痰全咳出。因此，体位引流，排除气管内分泌物，减少痰液在气道及肺支气管内的积聚，除去细菌生长繁殖的场所，是抗生素治疗获得疗效的前提。支气管扩张剂可使气道扩张使分泌物潴留，一般不宜应用，仅用于有明显喘息的患儿。

3. 由于反复细菌感染，细菌在扩张的支气管管壁定植并形成生物被膜，一般药物不易渗入，阿奇霉素等大环内酯类抗生素可渗入被膜，发挥作用。因此，在急性感染期的治疗或在缓解期的预防治疗中，应选用大环内酯类抗生素。

4. 有些所谓“干性支气管扩张”，平常并无多少痰，肺部感染症状较少，但可能突然咯血。本病在已有多种抗生素的今天，大部分感染可以控制，患病后能存活多年，但大咯血可威胁生命，是造成本病死亡的重要原因之一。虽然现在有支气管动脉栓塞术可以急救，从长远看，有大咯血或反复咯血的患者，最好进行手术治疗。

（田　曼　吴升华）

第十四节　肺　炎

肺炎（pneumonia）是由不同病原体或其他因素所致的肺部炎症性疾病。根据病因分为：① 感染性肺炎：常见的病原体为细菌、病毒、支原体、衣原体等。② 非感染性肺炎：包括吸入性、过敏性、尿毒症性肺炎等。本节仅讨论感染性肺炎。按病理形态改变，肺炎可分为小叶性肺炎（支气管肺炎）、大叶性肺炎、间质性肺炎。广义的支气管肺炎包括小叶性肺炎、间质性肺炎。小儿以支气管肺炎最常见，是我国儿童最常见的疾病，尤其是婴幼儿发病率很高。全年均可发病，以冬、春季节较多。营养不良、维生素D缺乏性佝偻病、先天性心脏病及低出生体重儿等更易发生本病。

【诊断标准】　部分引自中华医学会儿科学分会呼吸学组2007年《儿童社区获得性肺炎管理指南》和2010年《儿童医院获得性肺炎管理方案》。

（一）诊断依据

1. 有发热、咳嗽、喘憋、呼吸增快、呼吸困难、胸壁吸气性凹陷、肺部细湿性啰音和管状呼吸音等呼吸道征象。

2. 胸部X线异常改变，两中下肺斑片状阴影或单侧大片状阴影。

3. 排除吸入性、过敏性、尿毒症性等非感染性肺炎。

具有上述第1、3项或第1～3项可临床诊断为感染性肺炎，明确病原体可做病原学确诊。

（二）分类诊断

1. 社区获得性肺炎(CAP)　指原本健康的儿童在医院外获得的感染性肺炎，包括感染了具有明确潜伏期的病原体而在入院后潜伏期内发病的肺炎。

2. 院内获得性肺炎(HAP)　指入院时不存在，也不处于潜伏期而在入院≥48小时发生的感染性肺炎，这包括在医院内感染而于出院48小时内发生的肺炎。广义的HAP包括呼吸机相关肺炎。

HAP临床确诊标准为，入院≥48小时患儿，X线胸片显示新发或加重的肺部浸润影(无法用其他原因解释)，咳脓痰或气管内有脓性分泌物，并具有下列任一项者：① 支气管肺泡灌洗液或防污染毛刷采样定量培养阳性；② 入院≥48小时，下呼吸道分泌物培养和血培养均阳性，且为同一病原体；③ 胸水和下呼吸道分泌物培养出同一病原体。

（三）严重度评估　见表7-2。

表7-2　不同年龄期小儿CAP病情严重度评估

年龄期	轻度CAP	重度CAP
婴幼儿	腋温<38℃	腋温≥38℃
	呼吸增快，但<70次/分	呼吸≥70次/分(除外发热、哭吵等因素影响)，胸壁吸气性凹陷，鼻扇、发绀、间歇性呼吸暂停、呼吸呻吟
	正常进食	拒食
年长儿	腋温<38℃	腋温≥38℃
	呼吸增快，但<50次/分	呼吸≥50次/分(除外发热、哭吵等因素影响)，鼻扇、发绀、呼吸呻吟
	无脱水征象	有脱水征象

（四）病程分类诊断

1. 急性肺炎　病程<1个月。

2. 迁延性肺炎　病程1～3个月。

3. 慢性肺炎　病程>3个月。

（五）腺病毒肺炎诊断标准

1. 好发于冬春季，多见于6个月至2岁小儿。

2. 急起稽留高热、喘憋、咳嗽、气促，重症者有呼吸困难、发绀、鼻翼扇动、三凹征、呼气性呻吟、嗜睡、委靡，易出现心力衰竭。发热4～5日后肺部出现细湿啰音。

3. 血中腺病毒-IgM抗体阳性，或鼻咽分泌物中腺病毒抗原或核酸阳性。

4. X线胸片可见肺纹理增多，大小不等的肺部阴影或融合成大病灶，肺气肿多见；病灶吸收缓慢，需数周至数月。

（六）呼吸道合胞病毒(RSV)肺炎诊断标准

1. 多见于2岁以内的婴幼儿，尤其是2～6个月。

2. 干咳，喘憋，轻微发热或不发热。呼吸急促、鼻翼扇动、发绀，三凹征明显。肺部叩诊呈过清音，听诊有哮鸣音及细湿啰音。易并发心力衰竭、呼吸衰竭及胃肠道出血等。

3. X线胸片可见支气管周围炎或斑片状阴影、肺气肿。

4. 血中RSV-IgM抗体阳性，或鼻咽分泌物中检出RSV抗原或核酸。

（七）巨细胞病毒(CMV)肺炎诊断标准

1. 多见于＜4个月婴儿。

2. 咳嗽、气促，严重者发绀、三凹征。肺部听诊多无异常。常伴有肝脾大、黄疸、肝功能损害。

3. X线胸片可见支气管周围炎或斑片状阴影。

4. 血CMV-IgM阳性，或鼻咽分泌物、血、尿中检出CMV抗原或核酸。

（八）肺炎链球菌肺炎诊断标准

1. 年长儿多见，也可见于婴幼儿。冬、春季发病较多。

2. 突然畏寒、高热，有乏力、气促、咳嗽、胸痛，咳痰，年长儿可痰带血丝或铁锈色痰。婴幼儿有鼻翼扇动、发绀、呕吐、腹泻。肺部可闻及细湿啰音，年长儿可有实变体征。

3. X线胸片检查，在婴幼儿为支气管肺炎表现，在年长儿为大叶性或节段性肺炎表现。

4. 外周血白细胞数、中性粒细胞增高。从咽喉分泌物、气管吸出物、血液、胸水、咽喉分泌物等检出或培养出肺炎链球菌，或肺炎链球菌多糖荚膜抗原阳性。

（九）金黄色葡萄球菌肺炎诊断标准

1. 冬、春季发病较多，多见于新生儿及婴幼儿。

2. 高热，咳嗽，呼吸困难，肺部可闻及中细湿啰音。全身中毒症状重，面色苍白，呻吟，可有中毒性休克、猩红热样皮疹或荨麻疹样皮疹。肺部以外可有化脓性迁徙病灶。

3. X线胸片病灶易变，易出现肺大泡、肺脓肿或脓胸、脓气胸。

4. 外周血白细胞数、中性粒细胞增高。从咽喉分泌物、气管吸出物、血液、化脓性病灶、胸水等中检出或培养出葡萄球菌，或血清葡萄球菌磷壁酸抗体阳性。

（十）流感嗜血杆菌肺炎诊断标准

1. 多见于4个月至4岁儿童，冬春季多见。

2. 起病较缓，有发热、面色苍白、痉挛性咳嗽、喘鸣、呼吸困难、发绀、鼻翼扇动、三凹征，肺部体检有湿啰音或实变体征。易并发脓胸、脑膜炎、败血症、心包炎、化脓性关节炎等。

3. X线胸片可呈支气管肺炎、大叶性或节段性肺炎表现，常伴胸腔积液。

4. 外周血白细胞与淋巴细胞增多。从咽喉分泌物、血液、胸水、心包液等培养出流感嗜血杆菌，或其抗原阳性，或外膜蛋白-IgM阳性，或外膜蛋白-IgG、多糖荚膜抗体在恢复期升高4倍以上。

（十一）肺炎支原体(MP)肺炎诊断标准

1. 多见于学龄期儿童。

2. 起病较缓，无热或发热，刺激性咳嗽，可似百日咳样咳嗽。部分患儿有头痛、胸痛、关节痛等。婴幼儿起病急，可喘憋及呼吸困难。肺部体征多不明显，婴幼儿双肺可闻及哮鸣音及湿啰音。部分患儿有肺外表现。

3. X线胸片呈肺间质浸润性、小叶性、大叶性肺实变和肺门淋巴结肿大。

4. 血中MP-IgM阳性，或MP抗体滴度>1∶160，或恢复期血清MP抗体4倍以上升高，或咽喉分泌物、气管吸出物、血液MP-DNA阳性或MP快速培养阳性。

（十二）沙眼衣原体(Ct)肺炎诊断标准

1. 多见于<6个月的婴儿。

2. 起病缓慢，初有鼻塞、流涕，不发热。气促、频咳可似百日咳样阵咳，半数可伴结膜炎。肺部可闻及湿啰音。

3. X线胸片呈弥漫性间质性和过度充气改变，或有片状阴影。

4. 鼻咽标本Ct抗原阳性，或血清Ct-IgM阳性，或Ct的DNA阳性。

（十三）肺炎衣原体肺炎(Cp)诊断标准

1. 多见于>5岁儿童，多为轻型。

2. 上感样症状起病，无热或低热，1～2周上感症状消退，咳嗽逐渐加重，可持续1～2个月。肺部可闻及干湿啰音。可有肺外表现。

3. X线胸片表现为单侧肺下叶片状阴影，少数为单侧广泛或双侧斑片状阴影。

4. 鼻咽标本Cp抗原阳性，或血清Cp-IgM阳性，或Cp的DNA阳性。

（十四）＞13 岁儿童呼吸机相关肺炎诊断标准

1. 机械通气≥48 小时，直至撤机拔管后 48 小时内发病。

2. 排除其他原因引起的发热（＞38℃）。

3. 外周血白细胞＜4×10^9/L 或≥12×10^9/L 或比原基数值明显增加。

4. 符合以下指标≥2 项：① 新出现浓痰或痰性改变或气道分泌物增加，需增加吸痰次数；② 新出现咳嗽、呼吸急促、呼吸困难或这些症状加重；③ 肺部湿啰音或管状呼吸音；④ 换气功能恶化（动脉血氧饱和度减低），吸入氧浓度增加，机械通气参数需求增加；⑤ 微生物检测阳性，符合上述 HAP 临床确诊标准。

5. 连续胸部 X 线检查（≥2 次），符合以下条件≥1 项：① 新的或持续加重的肺部浸润灶；② 肺部实变；③ 肺部新发空洞。

（十五）1～12 岁儿童呼吸机相关肺炎诊断标准

1. 机械通气≥48 小时，直至撤机拔管后 48 小时内发病。

2. 符合以下指标≥3 项：① 排除其他原因引起的发热（＞38.5℃）或低体温（＜37℃）；② 外周血白细胞＜4×10^9/L 或≥15×10^9/L 或比原基数值明显增加；③ 新出现浓痰或痰性改变或气道分泌物增加，需增加吸痰次数；④ 新出现咳嗽、呼吸急促、呼吸困难或这些症状加重；⑤ 肺部湿啰音或管状呼吸音；⑥ 换气功能恶化（动脉血氧饱和度减低），吸入氧浓度增加，机械通气参数需求增加。

3. 连续胸部 X 线检查（≥2 次），符合以下条件≥1 项：① 新的或持续加重的肺部浸润灶；② 肺部实变；③ 肺部新发空洞。

（十六）＜12 个月婴儿呼吸机相关肺炎诊断标准

1. 机械通气≥48 小时，直至撤机拔管后 48 小时内发病。

2. 换气功能恶化（动脉血氧饱和度减低），吸入氧浓度增加，机械通气参数需求增加。

3. 符合以下指标≥3 项：① 体温不稳定，排除其他原因所致；② 血白细胞＜4×10^9/L或≥15×10^9/L 及杆状核白细胞＞10%；③ 新出现浓痰或痰性改变或气道分泌物增加，需增加吸痰次数；④ 呼吸暂停，呼吸急促，鼻扇伴有胸凹陷或呻吟；⑤ 哮鸣音，水泡音或干啰音；⑥ 咳嗽；⑦ 心率＜100 次/分，或＞170 次/分。

4. 连续胸部 X 线检查（≥2 次），符合以下条件≥1 项：① 新的或持续加重的肺部浸润灶；② 肺部实变；③ 肺部新发空洞或肺大疱。

【治疗方案】 主要引自中华医学会儿科学分会呼吸学组 2007 年《儿童社区获得性肺炎管理指南》和 2010 年《儿童医院获得性肺炎管理方案》。

（一）一般治疗 保持室内空气流通，室温以 20℃左右，相对湿度 60%为宜。保持呼吸道通畅，及时清除上呼吸道分泌物，定期变换体位。加强营养，保证每日蛋白质、维生素及水的摄入。避免交叉感染。祛痰止咳、解痉平喘的治疗参见“急性支气管炎”、“毛细支气管炎”两节。对危重患儿，如胃肠道功能允许，进行

肠内营养支持治疗。如经胃肠道不能达到营养需要量，则考虑肠外营养支持。对危重患儿可短期应用大剂量免疫球蛋白静脉滴注治疗。

（二）氧疗

1. 吸氧指征　海平面、呼吸空气条件下，动脉血氧饱和度（SaO_2）≤0.92，动脉氧分压（PaO_2）≤60 mmHg（1 mmHg＝0.133 kPa）。如以中心性青紫作为吸氧的提示，应结合胸壁吸气性凹陷、烦躁不安、呼吸呻吟、拒食和呼吸频率≥70 次/分等征象，并应注意有无严重贫血、有无变性血红蛋白血症以及外周循环等情况。烦躁不安提示很可能缺氧，而缺氧者可以无青紫。

2. 给氧方法　可以选择鼻前庭、鼻导管、面罩、头罩等方法。鼻前庭、鼻导管给氧流量为 0.5～1 L/min，氧浓度≤40%。面罩、头罩给氧 2～4 L/min，氧浓度 50%～60%。注意气道分泌物的堵塞会影响吸氧效果，鼻导管应用可能影响患儿呼吸，在危重儿应予避免。氧流量＞2 L/min 时应注意吸入氧的加温湿化。常规给氧方法难以纠正的低氧血症，可使用无创正压通气给氧。出现呼吸衰竭应用人工呼吸机。

3. 监测　对氧疗患儿应至少每 4 小时监测 1 次体温、脉搏、呼吸频率和 SaO_2。

（三）液体疗法

1. 轻度 CAP 患儿不需常规静脉补液，饮水和摄食可以保证液体入量。

2. 因呼吸困难或全身衰弱或难以喂食和吞咽者，或频繁咳嗽伴呕吐以及有可能误吸者，可经鼻胃管喂养乳汁，注意小婴儿经鼻胃管可能影响呼吸，必须应用者选择尽可能小号的胃管。少量多次喂食可以减轻对呼吸的影响。

3. 对不能进食者需给予液体疗法，总液量为基础代谢正常需要量的 80%。监测血清电解质，要注意抗利尿激素异常分泌导致稀释性低钠血症的可能，并予以纠正。

4. 5%～10%葡萄糖溶液与生理盐水比例为（4～5）∶1，补液速度是 24 小时匀速，每小时≤5 ml/kg。

5. 患儿同时有中度以上脱水者，补液总量可先按脱水分度推荐量是1/2～2/3给予（参见“小儿腹泻”一节），含钠溶液同样应酌减。

（四）糖皮质激素治疗

1. 指征　对 CAP 或 HAP 患儿无常规使用糖皮质激素的指征。下列情况时可以短疗程（3～5 日）使用糖皮质激素：① 喘憋明显伴呼吸道分泌物增多者；② 中毒症状明显的重症肺炎，例如合并中毒性脑病、休克、脓毒血症者（注：须在有效抗菌药物使用前提下加用糖皮质激素），有急性肺损伤或全身炎症反应综合征者；③ 胸腔短期内有较大渗出者；④ 肺炎高热持续不退伴过强炎症反应者。

2. 剂量　泼尼松或泼尼松龙或甲泼尼龙每日 1～2 mg/kg 口服，或琥珀酸氢化可的松每日 5～10 mg/kg，或地塞米松每日 0.2～0.4 mg/kg 静脉滴注，疗程 3～5日。不提倡大剂量糖皮质激素冲击治疗。

（五）抗生素应用

1. 指征　CAP抗生素治疗应限于细菌性肺炎、支原体和衣原体肺炎、真菌性肺炎等，单纯病毒性肺炎不使用抗生素，但须注意病毒、细菌、支原体、衣原体等混合感染的可能。初始治疗均是经验性的，选择依据是CAP的可能病原、严重度、病程、患儿年龄、原先抗生素使用情况、当地细菌耐药的流行病学资料和患儿肝、肾功能状况等。选用抗生素至少应覆盖CAP常见病原菌，如肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和金黄色葡萄球菌（金葡菌），此外还有肠杆菌科细菌以及百日咳杆菌等，还应包括肺炎支原体、肺炎衣原体等。在病原体明确后，按不同病原体药敏试验选择药物。

2. 轻度CAP　可口服抗生素治疗，不强调抗生素联合使用，不必过多考虑抗生素的耐药。初始经验性选择抗生素可根据年龄选用，具体如下。

（1）1～3个月龄患儿：要警惕沙眼衣原体、病毒、百日咳杆菌和肺炎链球菌，可首选大环内酯类抗生素，如红霉素、克拉霉素、阿奇霉素等。

（2）4个月至5岁患儿：除呼吸道合胞病毒外，主要病原是肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌，首选口服阿莫西林，剂量加大至每日80～90 mg/kg，也可选择阿莫西林/克拉维酸钾(7∶1剂型)、头孢羟氨苄、头孢克洛、头孢丙烯、头孢地尼等。克拉霉素、阿奇霉素作为替代选择。如怀疑早期金黄色葡萄球菌肺炎，应优先考虑口服头孢地尼。

（3）5～18岁患儿：主要病原除肺炎链球菌、卡他莫拉菌外，非典型微生物病原学地位突出，可首选大环内酯类口服，8岁以上也可服用多西环素（强力霉素）。若起病急、伴脓痰，应疑及肺炎链球菌感染所致，可联合口服阿莫西林，剂量为每日80～90 mg/kg。

3. 重度CAP　应住院治疗，静脉给药。经验性治疗要考虑耐药的病原菌，例如肺炎链球菌耐药以青霉素中介肺炎链球菌（PISP）为主，流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌产β-内酰胺酶导致耐药。可首选下列方案之一：

（1）阿莫西林/克拉维酸(2∶1)或氨苄西林/舒巴坦(2∶1)。

（2）头孢呋辛或头孢曲松或头孢噻肟。

（3）疑为金黄色葡萄球菌肺炎，选择苯唑西林或氯唑西林，万古霉素不作首选。

（4）考虑合并有肺炎支原体、肺炎衣原体感染，可联合使用大环内酯类＋头孢曲松或头孢噻肟。

4. 早发性HAP　即入院48小时至4日内发生的肺炎。常见病原菌有肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌（MSSA）、革兰阴性杆菌等。未接受抗生素治疗且无其他危险因素者，初始经验治疗可选用阿莫西林/克拉维酸或氨苄西林/舒巴坦或头孢呋辛。对于应用过抗生素或有其他危险因素者，可选用头孢曲松、头孢噻肟、哌拉西林/三唑巴坦、厄他培南，或头孢曲松/头孢噻肟

联合大环内酯类。

5. 晚发性 HAP　即入院 5 日后发生的肺炎。除早发性 HAP 病原菌外，可有铜绿假单胞菌、不动杆菌属细菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)等。初始经验治疗应用联合治疗。头孢他啶或头孢吡肟或碳青霉烯类或哌拉西林/三唑巴坦或头孢哌酮/舒巴坦，联合万古霉素或替考拉宁或利奈唑胺或替加环素。

6. 目标治疗　病原体一旦明确，选择抗生素应针对该病原，参考药物敏感试验结果和初始治疗的疗效。

(1) 肺炎链球菌：青霉素敏感肺炎链球菌(PSSP)首选青霉素，PISP 首选大剂量青霉素或阿莫西林。青霉素耐药肺炎链球菌(PRSP)首选头孢曲松、头孢噻肟或万古霉素。

(2) 流感嗜血杆菌或卡他莫拉菌：首选阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦，备选第二、三代头孢菌素或新一代大环内酯类。

(3) 葡萄球菌：甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)、甲氧西林敏感凝固酶阴性葡萄球菌(MSCNS)首选苯唑西林、氯唑西林，备选第一、二代头孢菌素。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)首选万古霉素或联用利福平，备选夫西地酸、利奈唑胺、替考拉宁、替加环素。

(4) 肠杆菌科细菌(大肠埃希菌、肺炎克雷白杆菌、变形杆菌等)：不产生超广谱 β 内酰胺酶(ESBLs)菌首选头孢他啶、头孢哌酮、替卡西林/克拉维酸、哌拉西林/三唑巴坦等，产 ESBLs 菌首选亚胺培南、美罗培南、帕尼培南，备选替加环素。产 AmpC 酶者可首选头孢吡肟。

(5) 铜绿假单胞菌：轻度首选头孢哌酮/舒巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、哌拉西林/三唑巴坦；危重者宜抗生素联合治疗，可选择第三代头孢菌素或碳青霉烯类联合氟喹诺酮或丁胺卡那，鉴于药物可能引起不良反应，使用前应告知家长，征得同意并签署知情同意书。

(6) B 族链球菌：首选大剂量青霉素、阿莫西林、氨苄西林。

(7) 厌氧菌：首选青霉素联用克林霉素或甲硝唑，或阿莫西林、氨苄西林。

(8) 单核细胞增多性李斯特菌：首选阿莫西林、氨苄西林。

(9) 嗜肺军团菌：首选大环内酯类，可联合利福平。

(10) 百日咳杆菌或肺炎支原体或肺炎衣原体：首选大环内酯类，8 岁以上可选择多西环素。

7. 常用抗生素剂量　见表 7-3。

8. 抗生素疗程　一般用至热退且平稳、全身症状明显改善、呼吸道症状部分改善后 3～5 日。肺炎链球菌肺炎 7～10 日，流感嗜血杆菌肺炎、甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌肺炎 14 日左右，而耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺炎疗程宜延长至 21～28 日，革兰阴性肠杆菌肺炎 14～21 日，铜绿假单胞菌肺炎需 21～28 日，肺炎支原体肺炎、肺炎衣原体肺炎平均 14～21 日，个别需更长，嗜肺军团菌肺炎 21～28 日。应根据个体差异确定其疗程。

（六）抗病毒治疗　支持疗法、对症治疗和加强护理等在病毒性 CAP 的治疗中居重要地位。有肯定疗效的抗病毒药物较少。

1. 流感病毒　金刚烷胺每日 5 mg/kg，每日最大剂量<150 mg，分 2 次口服，疗程 5～7 日。可引起神经系统不良反应，如焦虑、头晕、共济失调等，高浓度时还可致幻觉和惊厥。奥斯他韦每次 2 mg/kg，每日 2 次，连服 5 日。应在发病后 36～48 小时内服用。常见轻度恶心和呕吐，亦可引起精神障碍等不良反应。

2. 呼吸道合胞病毒（RSV）　治疗重症 RSV 感染有效途径是雾化吸入利巴韦林，以 20 mg/ml 浓度作用氧驱动或空气驱动喷射雾化吸入，每日持续给药至少 12 小时，或 60 mg/ml 每次持续吸入 2 小时，每日 3 次，疗程 3～7 日。一次性静脉滴注 RSV 免疫球蛋白，剂量 1.5～2 g/kg。雾化吸入 RSV 免疫球蛋白，每次吸入 50 mg/kg，共 2 次，每次约 20 分钟，间歇 30～60 分钟。

3. 巨细胞病毒　更昔洛韦诱导治疗，每次 5 mg/kg，每 12 小时 1 次静脉滴注。持续 2 周后再维持治疗，每次 10 mg/kg，每周 3 次静脉滴注，持续 3 个月，或每次 5 mg/kg，每日 1 次，根据病情持续治疗 10 日以上。要注意该药的骨髓毒性致粒细胞、血小板减少，当外周中性粒细胞≤0.5×10^9/L 或血小板≤2.5×10^9/L 时必须停药。

4. 腺病毒　可试用 α-干扰素、人血免疫球蛋白和聚肌胞等。干扰素每次 100 万 U，每日 1 次肌内注射，连用 3～5 日。聚肌胞剂量，≤3 个月每次 0.075～0.100 mg，3～6 个月每次 0.1～0.3 mg，6 个月至 3 岁每次 0.2～0.6 mg，3～8 岁每次0.25～0.80 mg，≥9 岁每次 0.5～1.5 mg，隔日 1 次，肌内注射，用 3～6 次。重症者可应用免疫球蛋白，每日 400 mg/kg 静脉滴注，连用 3～5 日。

（七）并发症治疗

1. 心力衰竭的治疗　参见“充血性心力衰竭”一节。

2. 中毒性脑病　参见“急性中毒性脑病”一节。

3. 中毒性肠麻痹　禁食、胃肠减压，应注意钾的补充。皮下注射新斯的明，每次 0.04 mg/kg，亦可用酚妥拉明，每次 0.1～0.3 mg/kg 静脉滴注。

4. 呼吸衰竭　参见“急性呼吸衰竭”一节。

5. 感染性休克　参见“感染性休克”一节。

表 7-3　CAP 常用抗生素剂量和用法

抗生素	剂量［mg/(kg·次)］	最大剂量(g/次)	给药间隔和给药途径
青霉素类			
青霉素 G	常用剂量 2.5～5 万 U/(kg·次) 大剂量 5～10 万 U/(kg·次)		q6 h 肌内注射或静脉滴注 q6 h 肌内注射或静脉滴注
青霉素 V	8～12		q6～8 h 口服

续　表

抗生素	剂量[mg/(kg・次)]	最大剂量(g/次)	给药间隔和给药途径
氨苄西林	常用剂量 15～25 大剂量 50～75	2	q6～8 h 口服或肌内注射或静脉滴注
阿莫西林	常用剂量 10～15 大剂量 25～30	1	q6～8 h 口服
羧苄西林	25～50	2	q6 h 肌内注射或静脉滴注
美洛西林	75	3	q6～8 h 肌内注射或静脉滴注
哌拉西林	25～50	2	q6～8 h 肌内注射或静脉滴注
苯唑西林	25～50	2	q6～8 h 静脉滴注
氯唑西林	12.5～25	2	q6～8 h 静脉滴注
氨苄西林＋舒巴坦	2∶1 注射剂(25/12.5)～(75/37.5)	1/0.5	q6～8 h 静脉滴注
阿莫西林＋克拉维酸	5∶1 注射剂(25/5) 7∶1 口服剂(20/2.85)～(30/4.29)	(1/0.2) (1/0.143)	q6～8 h 静脉滴注 q6～8 h 口服
替卡西林＋克拉维酸	15∶1 注射剂(50/3.34)～(75/5) 30∶1 注射剂(30/1)～(50/1.7)	(3/0.2) (3/0.1)	q6～8 h 静脉滴注
哌拉西林＋他佐巴坦	8∶1 注射剂(25/3.125)～(50/6.25)	2/0.25	q6～8 h 肌内注射或静脉滴注
头孢菌素类			
头孢拉定	15～25	1	q6～8 h 口服或肌内注射或静脉滴注
头孢唑林	15～25	1	q6～8 h 肌内注射或静脉滴注
头孢羟氨苄	15～25	1	q12 h 口服
头孢克洛	10～15	0.5	q8 h 口服
头孢丙烯	15	0.5	q12 h 口服
头孢地尼	3～6	0.2	q8 h 口服
头孢呋辛	15～25	1	q8 h 肌内注射或静脉滴注
头孢噻肟	15～50	2	q8 h 静脉滴注
头孢曲松	50～80	2	qd 肌内注射或静脉滴注
头孢哌酮	15～50	2	q8 h 肌内注射或静脉滴注
头孢他啶	15～30	2	q8 h 静脉滴注

续 表

抗生素	剂量[mg/(kg·次)]	最大剂量(g/次)	给药间隔和给药途径
头孢哌酮+舒巴坦	2∶1注射剂 常用剂量(15/7.5)～(30/15) 大剂量(40/20)～(60/30)	(2/1)	q8 h静脉滴注
头孢吡肟	30～50	1.5	q8～12 h肌内注射或静脉滴注
大环内酯类			
红霉素	10～15	0.5	q8 h口服，q12 h静脉滴注
罗红霉素	3～5	0.15	q12 h口服
阿奇霉素	10	0.5	qd连服3日，停药4日为1个疗程，qd静脉滴注
克拉霉素	5～10	0.5	q12 h口服
其他			
多西环素	8岁以上用2.2	0.1	q12 h口服
夫西地酸	6～7	0.5	q8 h静脉滴注
万古霉素	10～20	0.5	q6～12 h静脉滴注
利奈唑胺	10	0.6	q8 h口服或静脉滴注
利福平	5～10	0.3	2次/d口服
氨曲南	15～50	0.5	q6～8 h肌内注射或静脉滴注
亚胺培南	15～20	0.5	q6 h静脉滴注
美罗培南	10～20	0.5	q8 h静脉滴注
帕尼培南	10～20	0.5	q8 h静脉滴注
克林霉素	10	0.45	q8～12 h口服或静脉滴注
甲硝唑	12.5	0.5	q12 h口服或静脉滴注

【疗效观察与随访】

1. 疗效观察　初始治疗48小时后应做病情和疗效评估，重点观察体温的下降，全身症状包括烦躁、气急等症状的改善，而升高的外周白细胞和C反应蛋白的下降常常滞后，胸片肺部病灶的吸收更需时日，因此不作为抗生素疗效评估的依据。初始治疗72小时症状无改善或一度改善又恶化均视为无效，届时应重新评估肺炎的诊断。初始治疗无效需考虑的因素：① 抗生素未能覆盖病菌，或抗生素处于有效浓度之下或细菌耐药；② 特殊病原体感染，如真菌、某些特殊病毒、卡氏肺孢子菌等；③ 患儿存在免疫低下或免疫缺陷；④ 警惕有无医源性感染病灶存在。审慎调整抗生素，强调因人而异，有条件应做抗菌药物血浓度测定并重复病原学检查。

2. 胸片的随访　急性CAP无并发症患儿不强调胸片的复查，肺炎的吸收、胸片阴影的消散、炎症肺组织的修复有一个过程。下列情况之一应强调复查胸片：① 凡有肺叶不张的肺炎患儿应接受胸部X线检查的全程随访和观察；② 有圆形病灶的肺炎患儿，以确保不漏诊儿童肺部肿瘤；③ 症状持续者应随访胸片。

【治疗经验与解析】

1. 糖皮质激素不应作为退热剂使用，糖皮质激素可降低机体的免疫力，应用当时热退，症状改善，但延长肺炎的病程。糖皮质激素仅用于重度肺炎全身中毒症状明显、严重喘憋、中毒性脑病及大量胸水时，并应根据不同的病情选择不同的药物，喘息明显者在于抗炎平喘，首选琥珀酸氢化可的松或甲泼尼龙；中毒症状明显、中毒性脑病、大量胸水者，在于改善中毒症状、减轻脑水肿及减少炎症渗出，应选择地塞米松，疗程3～5日。

2. 目前儿科门诊普遍存在每日1次静脉滴注β内酰胺类抗生素，不很妥当。该类药物为时间依赖性抗生素，半衰期多为1～2小时(除头孢曲松半衰期8小时)，血药浓度超过最低抑菌浓度(MIC)的持续时间要达到用药间隔时间的40%以上，才能充分起效，这就必须每6～8小时静脉滴注1次(除头孢曲松可1日1次)。

3. 重度CAP肺炎需联合使用抗生素时，原则上同类的抗生素不宜联合应用。应尽量避免2种β内酰胺类抗生素的联用，可能诱导细菌产生β内酰胺酶。重度CAP联合应用大环内酯类抗生素与β内酰胺类抗生素的疗效较好。由于我国的肺炎链球菌对大环内酯类抗生素高度耐药，如果患儿为大叶性肺炎，以肺炎链球菌感染可能性大，不宜单独应用大环内酯类抗生素。

4. 氨基糖苷类抗生素在6岁以下禁用，6岁以上慎用，若必须使用，鉴于药物可能引起不良反应，使用前应告知家长，征得同意并签署知情同意书。并要监测药物浓度和使用者的听力。喹诺酮类抗生素应避免用于18岁以下的未成年人。头孢拉定静脉滴注时浓度不能超过1%，否则可引起间质性肾炎而发生血尿。所有肺炎患儿应排除肺结核的可能性，高度怀疑者可给抗结核药物诊断性治疗。

5. 新一代大环内酯类抗生素在儿童CAP治疗地位得以肯定，尤其是阿奇霉素可覆盖大部分CAP病原体，易进入细胞，组织浓度高，并具有一定糖皮质激素样抗炎作用，每日仅1次用药，依从性好。3日用药后可维持呼吸道组织中有效浓度达10日，因此可服3日停4日。根据2005年版《中华人民共和国药典》，对于<6个月的患儿，阿奇霉素的疗效和安全性尚未确定，应慎用。近年来，肺炎支原体对包括阿奇霉素在内的大环内酯类药物的耐药性逐年升高，耐大环内酯类的肺炎支原体占肺炎支原体总数的1/4～1/5，但仍对氟喹诺酮类、氨基糖苷类、利福平、多西环素敏感，儿科用药可选择利福平，>8岁可用多西环素。

6. 肺炎支原体肺炎的治疗，可选用红霉素或阿奇霉素或罗红霉素，轻度CAP可口服或静脉滴注阿奇霉素，用3日停4日为1个疗程，一般用1～2个疗程，不宜超过14日。重度CAP可静脉滴注阿奇霉素，用5日停3日为1个疗程，可重复

2～3 个疗程，共 14～21 日。红霉素与阿奇霉素在治疗肺炎支原体肺炎的疗效尤其是发热的病程方面，不存在差异。治疗有效者，肺炎支原体-IgM 的滴度在 3～4 个月内逐渐下降，半年内消失。

7. 近年来，重症与难治性肺炎支原体肺炎逐渐增多。重症肺炎支原体肺炎病情严重、热程长、肺部 X 片为大片阴影，或伴有肺不张、胸腔积液或肺脓肿，也可累及多个肺外系统。难治性肺炎支原体肺炎一般是指肺炎支原体肺炎经过大环内酯类抗生素治疗 1 周以上病情未见好转，或病程迁延不愈者，多为重症肺炎支原体肺炎。治疗重症与难治性肺炎支原体肺炎，第一是改用利福平或利福定或利福霉素，>8 岁可用多西环素。新药太力霉素(Telithromycin)、老虎素(Tigercyline)也可选用；第二是应用泼尼松口服 3～7 日，然后减量，严重者应用甲泼尼龙冲击治疗 3 日；第三，对于肺炎支原体的肺外损害，尤其是神经系统受累者，应用免疫球蛋白每日 400 mg/kg 静脉滴注 3～5 日有较好疗效；第四，对于年龄小、病程长、免疫功能低下者可应用免疫增强剂，如匹多莫德口服液等；第五，对于阻塞性肺炎、闭塞性支气管炎、肺不张，应用纤维支气管镜进行灌洗治疗。

8. 对反复呼吸道感染者，除查明原因进行针对性处理外，可应用免疫促进剂，如匹多莫德口服液、卡介苗多糖核酸注射液(斯奇康)、乌体林斯、羧甲淀粉钠溶液(卡曼舒)、泛福舒、乌苯美司、左旋咪唑、核酪口服液、分泌型 IgA 制剂如牛初乳，也可应用维生素 A、维生素 D，增强气道上皮细胞完整性。

(田　曼　吴升华)

第十五节　肺不张

肺不张(atelectasis)是由于肺或支气管受外在限制或压迫、支气管或细支气管内的梗阻、表面活性物质缺乏等导致的肺泡内不充气，引起的肺泡萎陷。按其病因分为 3 类：① 限制性或压迫性肺不张：各种原因所致胸廓运动障碍或肺膨胀受限制，如脑性瘫痪、脊髓灰质炎、重症肌无力、胸腔内积液、积气、大量腹水等，或肿瘤、肿大的淋巴结、囊肿等压迫支气管。② 梗阻性肺不张：支气管或细支气管由于异物、气管支气管软化、气道狭窄、支气管黏膜下结核、支气管管壁痉挛及管腔内黏稠分泌物等原因而堵塞。③ 非梗阻性肺不张：如表面活性物质缺乏、呼吸极度衰弱等。

【诊断标准】

1. 临床表现　缓慢发生的肺不张或小面积肺不张可无症状或症状轻微，胸部体格检查体征较少。发病较急的一侧或双侧肺不张可有胸痛、胸闷、气急、呼吸困难、发绀，甚至休克。胸部体格检查示病变部位胸廓活动减弱或消失，气管和心脏移向患侧，叩诊呈浊音至实音，呼吸音减弱或消失。

2. X 线或 CT 检查　显示肺不张。

【治疗方案】

（一）保持气道通畅　体位引流，卧位时头低脚高，患侧向上，以利引流，参见“支气管扩张”一节。鼓励翻身、咳嗽、深呼吸，多拍背、使用肺部理疗仪等促进排痰。加强气道的湿化及呼吸道管理，可予支气管扩张剂、沐舒坦等雾化吸入促进排痰，予吸引器吸取气管分泌物。

（二）病因治疗

1. 急性肺不张　可先应用多排螺旋 CT 进行气管支气管平扫＋重建，观察有无气管、支气管阻塞。如果肺不张由阻塞所致，应当进行纤维支气管镜检查。如果怀疑异物吸入，应立即行支气管镜检查，较大的异物可能需经硬质支气管镜取出。在肺炎、毛细支气管炎、哮喘、支气管炎时由于痰栓或黏膜水肿而导致的肺不张，时间较短，给予排痰处理、抗生素治疗。如治疗后肺不张仍然存在，可应用支气管镜下灌洗治疗。

2. 慢性肺不张

（1）抗生素：任何原因的慢性肺不张均可继发感染，选择适当的抗生素进行治疗。结核性肺不张需要抗结核治疗。

（2）原发病治疗：治疗脑性瘫痪、脊髓灰质炎、重症肌无力、胸腔内积液、积气、大量腹水等。

（3）手术治疗：以下情况应考虑手术切除不张的肺叶或肺段：① 缓慢形成或存在时间较久的肺不张，因慢性炎症使肺组织机化挛缩；② 肿瘤阻塞所致肺不张，根据细胞学类型、肿瘤的范围与患者的全身情况，决定是否进行手术治疗。

（4）气管镜下微创治疗：对气管支气管的肿瘤、肉芽肿、坏死组织等，可应用气管镜下冷冻技术治疗，也可用气管镜下激光固化和氩等离子体凝固技术治疗，该技术也可用于治疗器质性气管支气管狭窄和封闭气管支气管瘘口。气道支架置入技术用于治疗严重的气管支气管软化症和难治性长段气管支气管狭窄。球囊导管扩张术用于治疗先天性气管支气管狭窄、长时间气管插管或气管切开后的气管狭窄、内膜结核气道狭窄、结节病或韦格纳肉芽肿所致的气道狭窄等。

（三）对症治疗　发热者可给予退热治疗，有呼吸困难时吸氧。适当补液防治水电解质紊乱、纠正酸碱失衡。对于病程较长、免疫力较差者，必要时可予输注白蛋白、免疫球蛋白等治疗。

【疗效观察与随访】　治疗后主要观察胸部 X 线或 CT 的改变及临床体征。如胸部 X 线或 CT 提示肺不张消失，双侧肺部呼吸音对称，提示肺不张治愈。

【治疗经验与解析】　儿童肺不张最多见于肺部感染、气道黏膜水肿或痉挛、痰栓堵塞等情况，故加强气道的湿化排痰以及扩张气道、每日进行拍背、鼓励深呼吸及咳嗽等方法非常重要，必要时可进行纤维支气管镜检查进行抽吸和肺泡灌洗术。部分患者甚至需要多次的纤维支气管镜检查及肺泡灌洗术才能治愈。

（姚　劲　吴升华）

第十六节 支气管哮喘

支气管哮喘(bronchial asthma)简称哮喘,是由多种细胞,包括炎性细胞(嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T淋巴细胞、中性粒细胞等)、气道结构细胞(气道平滑肌细胞和上皮细胞)和细胞组分共同参与的气道慢性炎症性疾病。这种慢性炎症导致易感个体气道高反应性,当接触物理、化学、生物等刺激因素,如尘螨、动物毛屑及排泄物、真菌、花粉、豚草等,呼吸道感染如病毒、支原体感染,强烈的情绪变化,运动或过度通气,吸入冷空气、粉尘或其他刺激性气体,服药如阿司匹林等情况下,发生广泛多变的可逆性气流受限,从而引起反复发作的喘息、咳嗽、气促、胸闷等症状,常在夜间和(或)清晨发作或加剧,多数患儿可经治疗缓解或自行缓解。

【诊断标准】 引自2008年中华医学会儿科学分会呼吸学组《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》。

(一)哮喘诊断标准

1. 反复发作喘息、咳嗽、气促、胸闷,多与接触变应原、冷空气,物理、化学性刺激,呼吸道感染以及运动等有关,常在夜间和(或)清晨发作或加剧。

2. 发作时在双肺可闻及散在或弥漫性、以呼气相为主的哮鸣音,呼气相延长。

3. 上述症状和体征经抗哮喘治疗有效或自行缓解。

4. 除外其他疾病所引起的喘息、咳嗽、气促和胸闷。

5. 临床表现不典型者(如无明显喘息或哮鸣音),应至少具备以下1项:

(1) 支气管激发试验或运动激发试验阳性。

(2) 证实存在可逆性气流受限:① 支气管舒张试验阳性:吸入速效β_2受体激动剂(如沙丁胺醇)后15分钟,第1秒用力呼气量(FEV_1)增加≥12%;或 ② 抗哮喘治疗有效:使用支气管舒张剂和口服(或吸入)糖皮质激素治疗1~2周后,FEV_1增加≥12%。

(3) 最大呼气流量(PEF)每日变异率(连续监测1~2周)≥20%。

符合上述第1~4条或第4、5条者,可以诊断为哮喘。

(二)咳嗽变异性哮喘诊断标准

1. 咳嗽持续>4周,常在夜间和(或)清晨发作或加重,以干咳为主。

2. 临床上无感染征象,或经较长时间抗生素治疗无效。

3. 抗哮喘药物诊断性治疗有效。

4. 排除其他原因引起的慢性咳嗽。

5. 支气管激发试验阳性和(或)PEF每日变异率(连续监测1~2周)≥20%。

6. 个人或一、二级亲属特应性疾病史,或变应原检测阳性。

上述第1~4项为诊断基本条件。

(三)哮喘分期诊断

1. 急性发作期 指突然发生喘息、咳嗽、气促、胸闷等症状,或原有症状急剧加重。

2. 慢性持续期　指近3个月内不同频度和(或)不同程度地出现过喘息、咳嗽、气促、胸闷等症状。

3. 临床缓解期　指经过治疗或未经治疗者症状、体征消失，肺功能恢复到急性发作前水平，并维持3个月以上。

(四) 哮喘严重程度分级诊断　见表7-4。

表7-4　儿童哮喘严重程度分级

严重程度	日间症状	夜间症状/憋醒	应急缓解药的使用	活动受限	肺功能	急性发作(需使用全身激素治疗)
>5岁						
间歇状态(第1级)	≤2日/周，发作间歇无症状	无	≤2日/周	无		0～1次/年
轻度持续(第2级)	>2日/周，但非每日有症状	1～2次/月	>2日/周，但非每日使用	轻微受限		6个月内≥2次，根据发作的频度和严重度确定分级
中度持续(第3级)	每日有症状	3～4次/月	每日使用	部分受限		
重度持续(第4级)	每日持续有症状	>1次/周	每日多次使用	严重受限		
≤5岁						
间歇状态(第1级)	≤2日/周，发作间歇无症状	≤2次/月	≤2日/周	无	FEV_1或PEF≥正常预计值的80%，PEF或FEV_1变异率<20%	0～1次/年
轻度持续(第2级)	>2日/周，但非每日有症状	3～4次/月	>2日/周，但非每日使用	轻微受限	FEV_1或PEF≥正常预计值的80%，PEF或FEV_1变异率20%～30%	≥2次/年需全身用激素治疗的发作，根据发作的频度和严重度确定分级
中度持续(第3级)	每日有症状	>1次/周，但非每晚有症状	每日使用	部分受限	FEV_1或PEF达正常预计值的60%～79%，PEF或FEV_1变异率>30%	
重度持续(第4级)	每日持续有症状	经常出现，通常每晚均有症状	每日多次使用	严重受限	FEV_1或PEF<正常预计值60%，PEF或FEV_1变异率>30%	

注：① 评估过去2～4周日间症状、夜间症状/憋醒、应急缓解药使用和活动受限情况；② 患儿只要具有某级严重程度的任一项特点，就将其列为该级别；③ 任何级别严重程度，包括间歇状态，都可以出现严重的急性发作。

（五）哮喘急性发作严重度分级诊断　见表7－5。

表7－5　哮喘急性发作严重度分级

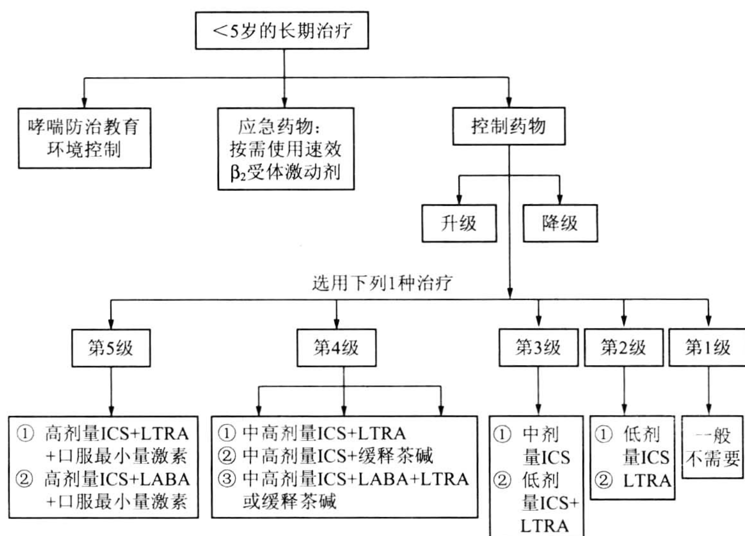
临床特点	轻度	中度	重度	危重度
气短	走路时	说话时	休息时	—
体位	可平卧	喜坐位	前弓位	—
讲话方式	能成句	成短句	说单字	难以说话
精神意识	可有焦虑、烦躁	常焦虑、烦躁	常焦虑、烦躁	嗜睡、意识模糊
呼吸频率	轻度增加	增加	明显增加	减慢或不规则
辅助呼吸肌活动及三凹征	常无	可有	通常有	胸腹反常运动
哮鸣音	散在，呼气末期	响亮、弥漫	响亮、弥漫、双相	减弱乃至消失
脉率	略增加	增加	明显增加	减慢或不规则
奇脉（kPa）	不存在 ＜1.33	可有 1.33～3.33	通常有 2.67～5.33	不存在（提示呼吸肌疲劳）
使用速效 β_2 激动剂后 PEF 占正常预计值或本人最佳值的百分数（%）	＞80%	60%～80%	＜60%或治疗效应维持＜2小时	＜33%
PaO_2（吸空气）（kPa）	正常	＞8	＜8，可能有发绀	呼吸衰竭
$PaCO_2$（kPa）	＜6	＜6	≥6，短时内明显上升	呼吸衰竭
SaO_2（吸空气）	＞0.95	＞0.92～0.95	0.90～0.92	＜0.90

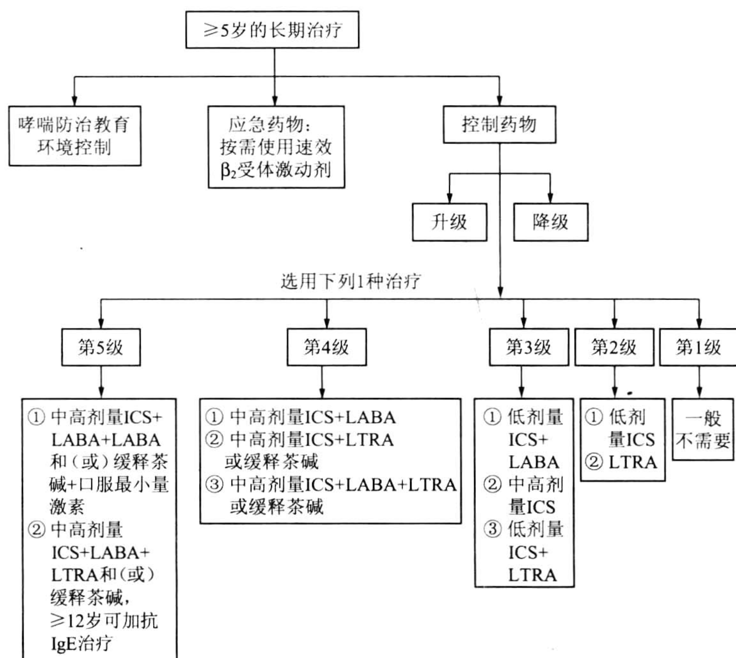
注：① 正常儿童清醒时呼吸频率上限：＜2个月，＜60次/分；2～12个月，＜50次/分；1～5岁，＜40次/分；6～8岁，＜30次/分；② 正常儿童脉率上限：2～12个月，＜160次/分；1～2岁，＜120次/分；3～8岁，＜110次/分；③ 小龄儿童较年长儿和成人更易发生高碳酸血症（低通气）；④ 判断急性发作严重度时，只要存在某项严重程度的指标（不必全部指标存在），就可归入该严重度等级。

（六）哮喘危重状态　如哮喘急性发作经合理应用支气管舒张剂和糖皮质激素等哮喘缓解药物治疗后，仍有严重或进行性呼吸困难者，称为哮喘危重状态（哮喘持续状态）。如支气管阻塞未及时得到缓解，可迅速发展为呼吸衰竭，直接威胁生命，此时称之为危及生命的哮喘发作。

【治疗程序】

见下页。





注：ICS 吸入型糖皮质激素，LTRA 白三烯受体拮抗剂，LABA 吸入型长效 β_2 受体激动剂。

【治疗方案】 主要引自2008年中华医学会儿科学分会呼吸学组《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》。

（一）一般治疗

1. 环境控制 减少室内污染（如烟雾、油漆味、甲醛、被动吸烟等），保持室内良好通风和一定的日晒时间，经常清扫、用吸尘器吸尘，地面不铺地毯，去除布制尤其带绒毛的玩具。避免接触变应原，如花粉、蟑螂、真菌等。

2. 哮喘防治教育 根据患儿具体情况，包括了解诱因和以往发作规律，与患儿及家长共同研究，提出并采取一切必要的切实可行的预防措施，包括避免接触变应原、避免诱发因素、防止哮喘发作、保持病情长期控制和稳定。使患者及其家长了解哮喘，学会自我监测，鼓励患儿坚持每日定时测量PEF、监测病情变化、记哮喘日记。掌握吸入装置应用、应急处理方法等。注意有无哮喘发作先兆，如咳嗽、气促、胸闷等，一旦出现应及时使用应急药物以减轻哮喘发作症状。

3. 治疗并存疾病 70%～80%哮喘儿童同时患有过敏性鼻炎，有的患儿并存鼻窦炎及胃食管反流等。这些共存疾病可影响哮喘的控制，需同时进行相应的治疗。

（二）急性发作期治疗 根据急性发作严重度分级及对初始治疗措施的反应，在原基础上进行个体化治疗。对危重哮喘患儿应住院或收入重症监护病房，供氧以维持血氧饱和度在0.92～0.95以上，进行心肺监护，监测血气分析和通气功能。对未做气管插管者，禁用镇静剂。

1. 速效β受体激动剂

(1) 吸入型速效β_2受体激动剂：使用氧驱动雾化（氧气流量6～8 L/min）或空气压缩泵雾化吸入。第1小时可每20分钟1次，以后根据病情每1～4小时重复吸入治疗。每次吸入沙丁胺醇2.5～5 mg或特布他林（博利康尼）2.5～5 mg。<6岁用小剂量，>6岁用大剂量。如无雾化吸入器，可使用压力型定量气雾剂（pMDI）经储雾罐吸药，每次单剂喷药，连用4～10喷，用药间隔与雾化吸入方法相同。

(2) 肾上腺素：如无条件使用吸入型速效β_2受体激动剂，可使用肾上腺素皮下注射，但应加强临床观察，预防心血管等不良反应的发生。每次皮下注射1∶1 000肾上腺素0.01 ml/kg，最大剂量不超过0.3 ml。必要时可每20分钟1次，但不可超过3次。

(3) 静脉用β_2受体激动剂：经吸入速效β_2受体激动剂治疗无效者，可能需要静脉应用β_2受体激动剂。应用沙丁胺醇15 μg/kg缓慢静脉注射，持续10分钟以上；病情严重需静脉维持滴注时剂量为每分钟1～2 μg/kg，最大速度每分钟≤5 μg/kg。静脉应用β_2受体激动剂时容易出现心律失常和低钾血症等严重不良反应，使用时要严格掌握指征及剂量，并做必要的心电图、血气及电解质等监护。

(4) 短效β_2受体激动剂口服剂：用于轻、中度持续发作的患儿，尤其是无法吸入的儿童。不良反应有心悸、骨骼肌震颤等，比吸入多见。常用的药物有：① 沙丁

胺醇(舒喘灵):每片 2.4 mg,每次 0.1 mg/kg,每日 3～4 次。② 特布他林(博利康尼):每片 2.5 或 5 mg,每日 65 μg/kg,分 3 次口服。③ 克仑特罗:每片 20 或 40 μg,每次 0.5～1.5 μg/kg,每日 2 次。④ 非诺特罗(酚丙喘宁):＜1 岁每次 0.75～1.75 mg,1～6 岁每次 1.25～2.5 mg,6～14 岁每次 2.5 mg,每日 3 次。

2. 糖皮质激素

(1) 全身用糖皮质激素:是治疗儿童重症哮喘发作的一线药物,早期使用可以减轻疾病的严重度,给药后 3～4 小时即可显示明显的疗效。每日口服泼尼松 1～2 mg/kg。重症患者可静脉滴注琥珀酸氢化可的松,每次 5～10 mg/kg,或甲泼尼龙每次 1～2 mg/kg,根据病情可间隔 4～8 小时重复使用,一般短期应用 2～5 日停药。全身应用激素如果超过 10 日,不宜骤然停药,应逐渐减维持,以免复发。地塞米松为长效激素,起效慢,不宜作为首选。大剂量激素冲击疗法并不提高临床有效性,反可增加不良反应,不推荐应用。

(2) 吸入型糖皮质激素:对儿童哮喘急性发作的治疗有一定帮助,选用雾化吸入布地奈德悬液(普米克令舒)1 mg/次,每 6～8 小时 1 次。但病情严重时不能以吸入治疗替代全身糖皮质激素治疗,以免延误病情。

3. 吸入型抗胆碱药　是儿童危重哮喘联合治疗的组成部分,其临床安全性和有效性已确立,对 β_2 受体激动剂治疗反应不佳的重症者应尽早联合使用。尤其适用于夜间哮喘和痰多的患儿。每次应用异丙托溴铵雾化吸入液(0.02%爱全乐雾化吸入液)0.25 mg,重症用 0.5 mg,加入 β_2 受体激动剂溶液作雾化吸入,间隔时间同吸入 β_2 受体激动剂。不良反应为面部发红。

4. 氨茶碱　首次负荷量为 4～6 mg/kg (≤250 mg),加入 30～50 ml 液体,缓慢静脉滴注 20～30 分钟,继之根据年龄持续静脉滴注,维持剂量为每小时 0.7～1 mg/kg,如已用口服氨茶碱者,直接使用维持剂量持续静脉滴注。亦可采用间歇给药方法,每 6～8 小时缓慢静脉滴注 4～6 mg/kg。如 24 小时内用过氨茶碱者,首剂剂量减半。用氨茶碱负荷量后 30～60 分钟测血药浓度,有效血药浓度为 55～110 μmol/L(10～20 mg/L),如＜55 μmol/L 应追加 1 次氨茶碱,剂量根据 1 mg/kg提高血药浓度 20 μmol/L 计算。如血药浓度＞110 μmol/L 应暂停氨茶碱,4～6 小时后复查血药浓度。使用时注意不良反应,如胃肠道反应、头痛、烦躁、发热、心悸、心动过速、心律失常、心力衰竭、低血压等,过量可抽搐、昏迷或死亡。有条件在心电图监测下使用。

5. 硫酸镁　有助于危重哮喘症状的缓解,安全性良好。药物剂量为每日 25～40 mg/kg,即 25%硫酸镁注射液每日 0.1～0.16 ml/kg,每日最大量≤2 g (25%硫酸镁注射液 8 ml),分 1～2 次,加入 10%葡萄糖溶液 20 ml 缓慢静脉滴注 20 分钟以上,酌情使用 1～3 日。不良反应包括一过性面色潮红、恶心等,通常在药物输注时发生。如过量出现肌张力低下、呼吸抑制,可静注 10%葡萄糖酸钙 2 ml/kg(稀释 1～2 倍)拮抗。

6. 机械通气　儿童哮喘危重状态经氧疗、全身应用糖皮质激素、β_2 受体激动

剂等治疗后病情继续恶化者，应及时给予辅助机械通气治疗。指征：① 持续严重的呼吸困难；② 呼吸音减低到几乎听不到哮鸣音及呼吸音；③ 因过度通气和呼吸肌疲劳而使胸廓运动受限；④ 意识障碍、烦躁或抑制，甚至昏迷；⑤ 吸氧状态下发绀进行性加重；⑥ $PaCO_2 \geqslant 65$ mmHg。通气模式以定容型为宜，呼吸频率略慢于正常值，潮气量 8～12 ml/kg，吸气峰压一般不宜超过 40 cmH_2O，必要时酌情加用呼气末正压通气，如通气压力过高，可试用允许性高碳酸血症通气策略。

7. 抗生素　多数哮喘发作由病毒感染诱发，因而无抗生素常规使用指征。但对有细菌或非典型病菌感染证据者，给予针对性抗生素治疗可取得比单用抗哮喘治疗更好的疗效。

（三）长期治疗方案

1. 分级治疗　根据年龄分为 5 岁及以上儿童哮喘的长期治疗方案和 5 岁以下儿童哮喘的 5 级长期治疗方案，见上述治疗程序。对以往未经规范治疗的初诊哮喘患儿进行病情评估，根据病情严重程度分级，选择第 2 级、第 3 级或第 4 级治疗方案。一般轻度持续者从第 2 级开始治疗，中度持续及以上患者从第 3 级开始治疗。在各级治疗中，每 1～3 个月审核一次治疗方案，根据病情控制水平分级情况（表 7－6）适当调整治疗方案。如果低剂量吸入型糖皮质激素不能控制症状，可考虑升级，由第 2 级进入第 3 级。如哮喘控制，并维持至少 3 个月，治疗方案可考虑降级，直至确定维持哮喘控制的最小剂量，即使用最低有效维持量的吸入型糖皮质激素等。如为部分控制，可考虑升级治疗以达到控制。但升级治疗之前首先要检查患儿吸药技术、遵循用药方案的情况、变应原回避和其他触发因素等情况。如未控制，升级或越级治疗直至达到控制。

单用中高剂量吸入型糖皮质激素者，尝试在达到并维持哮喘控制 3 个月后剂量减少 50%。单用低剂量吸入型糖皮质激素能达到控制时，可改用每日 1 次给药。联合使用吸入型糖皮质激素和长效 β_2 受体激动剂者，先减少吸入型糖皮质激素约 50%，直至达到低剂量吸入型糖皮质激素才考虑停用长效 β_2 受体激动剂。如使用最低剂量吸入型糖皮质激素患儿的哮喘能维持控制，并且 1 年内无症状反复，可考虑停药。

2. 应急缓解药物　在儿童哮喘的长期治疗方案中，除每日规则地使用控制治疗药物外，根据病情按需使用缓解药物。吸入型速效 β_2 受体激动剂是目前最有效的缓解药物，是所有年龄儿童急性哮喘的首选治疗药物。沙丁胺醇气雾剂（万托林）每次吸入 100～200 μg，特布他林气雾剂或干粉剂每次吸入 250～500 μg。不宜长期单一使用。通常情况下 1 日内不应超过 3～4 次。如果 1 日用量>4 次或每个月用量≥1 支气雾剂，应调整治疗方案。亦可以选择联合吸入抗胆碱能药物作为缓解药物，异丙托溴铵气雾剂（爱全乐）每次吸入 20～40 μg。可必特气雾剂为沙丁胺醇（每吸 100 μg）与异丙托溴铵（每吸 20 μg）混合气雾剂。

3. ≥5 岁儿童哮喘的长期治疗方案　联合治疗方法的选择除了考虑疗效外，

表 7-6　儿童哮喘控制水平分级

控制程度	日间症状	夜间症状/憋醒	应急缓解药的使用	活动受限	肺功能（≥5岁者适用）	定级标准	急性发作（需使用全身激素治疗）
控制	无（或≤2日/周）	无	无（或≤2次/周）	无	≥正常预计值或本人最佳值的80%	满足前述所有条件	0～1次/年
部分控制	>2日/周或≤2日/周但多次出现	有	>2次/周	有	<正常预计值或本人最佳值的80%	在任何1周内出现前述1项特征	2～3次/年
未控制						在任何1周内出现≥3项"部分控制"中的特征	>3次/年

注：① 评估过去2～4周日间症状、夜间症状/憋醒、应急缓解药使用和活动受限情况；② 出现任何1次急性发作都应复核维持治疗方案是否需要调整。

还需要同时考虑地区、经济的差异。对任何年龄患者，不应将吸入型长效 β_2 受体激动剂作为单药治疗，只能在使用适量吸入型糖皮质激素时作为联合治疗使用。5岁及以上儿童如果使用含有福莫特罗和布地奈德的混合吸入剂进行治疗时，可作为长期控制治疗和应急缓解药物双重应用。信必可都保为布地奈德福莫特罗干粉吸入剂，用于6岁以上患儿，早晚各1吸，每次吸入164.5 μg。舒利迭为沙美特罗（每吸50 μg）氟替卡松（每吸100或250 μg）干粉吸入剂，用于4岁以上患儿，早晚各1吸，每次吸入50/100 μg，12岁以上每次吸入50/250 μg。

4. <5岁儿童哮喘的长期治疗方案　对于<5岁儿童哮喘的长期治疗，最有效的治疗药物是吸入型糖皮质激素，对于大多数患者推荐使用低剂量吸入型糖皮质激素（第2级）作为初始控制治疗。如果低剂量吸入型糖皮质激素不能控制症状，增加吸入型糖皮质激素剂量是最佳选择。无法应用或不愿使用吸入型糖皮质激素，或伴过敏性鼻炎的患儿可选用白三烯受体拮抗剂。口服缓释茶碱在<5岁儿童哮喘长期治疗中具有一定疗效，但是茶碱的疗效不如低剂量吸入型糖皮质激素，而不良反应却更显著。

（四）长期治疗的控制药物

1. 吸入型糖皮质激素　需要长期、规范使用才能起预防作用，一般在用药1～2周后症状和肺功能有所改善。主要药物有丙酸倍氯米松、布地奈德和丙酸氟替卡松。根据病情严重程度分级选用低、中、高剂量，参见治疗程序。各种剂量见

表 7－7。每日吸入 100～200 μg 布地奈德或其他等效的吸入型糖皮质激素可使大多数患儿的哮喘得到控制。少数患儿可能需每日 400 μg 或更高剂量布地奈德或其他等效的吸入型糖皮质激素才能完全控制哮喘。在大多数＜5 岁患儿，每日吸入 400 μg 布地奈德或其他等效的吸入型糖皮质激素已接近最大治疗效能。吸入型糖皮质激素的局部不良反应包括声音嘶哑、咽部不适和口腔念珠菌感染，可通过吸药后用清水漱口、加用储雾罐或选用干粉吸入剂等方法减少其发生率。长期研究未显示，低剂量吸入型糖皮质激素对儿童生长发育、骨质代谢、下丘脑-垂体-肾上腺轴有明显的抑制作用。

表 7－7　儿童常用吸入型糖皮质激素的估计等效每日剂量

药物种类	低剂量(μg)		中剂量(μg)		高剂量(μg)	
	≤5 岁	＞5 岁	≤5 岁	＞5 岁	≤5 岁	＞5 岁
丙酸倍氯米松	100～200	200～500	200～400	500～1 000	＞400	＞1 000
布地奈德	100～200	200～600	200～400	600～1 000	＞400	＞1 000
丙酸氟替卡松	100～200	100～250	200～500	250～500	＞500	＞500
布地奈德雾化悬液	250～500		500～1 000		＞1 000	

2. 白三烯调节剂　分为白三烯受体拮制剂（孟鲁司特、扎鲁司特）和白三烯合成酶（5－脂氧化酶）抑制剂齐留通。应用于儿童的主要是白三烯受体抑制剂，可单独应用于轻度持续哮喘的治疗，尤其适用于无法应用或不愿使用吸入型糖皮质激素，或伴过敏性鼻炎的患儿。与吸入型糖皮质激素联合用于治疗中重度持续哮喘患儿，可以减少糖皮质激素的剂量，并提高激素的疗效；可减少 2～5 岁间歇性哮喘患儿的病毒诱发性喘息发作。该药不良反应少，每日 1 次口服方便。孟鲁司特（顺尔宁或平奇）剂量为，≥15 岁每日 10 mg，6～14 岁每日 5 mg 咀嚼片，2～5 岁每日4 mg咀嚼片，1～2 岁每日 4 mg 颗粒剂。扎鲁司特（安可来）用于 5～14 岁儿童，每次 10 mg，每日 2 次口服。

3. 吸入型长效 β_2 受体激动剂　主要用于经过中等剂量吸入型糖皮质激素治疗仍无法完全控制的≥5 岁儿童哮喘的治疗。与吸入型糖皮质激素联合应用，可获得相当于或优于加倍吸入型糖皮质激素的疗效，并可减少较大剂量吸入型糖皮质激素的不良反应，尤其适用于中、重度哮喘的长期治疗。常用药物有沙美特罗，用于 4 岁以上儿童，每次吸入 25～50 μg，早晚各 1 吸。福莫特罗干粉吸入剂（奥克斯都保），用于 5 岁以上儿童，每次吸入 4.5 μg，早晚各 1 吸。福莫特罗起效迅速，也可按需用于急性哮喘发作的治疗。

4. 长效口服 β_2 受体激动剂　可明显减轻哮喘的夜间症状，尤其适用于夜间症状较明显的患者。不适用于运动诱发的哮喘。不良反应包括心悸、骨骼肌震颤等心血管和神经肌肉系统不良反应，一般不主张长期应用。常用药物有：① 盐酸丙卡特罗（美普清），每片 25 μg，≤6 岁每次 1.25 μg/kg（糖浆 0.25 ml/kg），＞6 岁每

次1片(糖浆5 ml),每晚睡前服1次或每12小时1次;② 班布特罗糖浆(邦备),2～5岁每晚睡前服5 mg(5 ml),6～12岁每晚睡前服10 mg(10 ml);③ 富马酸福莫特罗(安通克)干糖浆,每日4 μg /kg干糖浆,每日2～3次;④ 其他:沙丁胺醇控释片、特布他林控释片。

5. 氨茶碱缓释或控释剂　与糖皮质激素联合用于中、重度哮喘的长期控制,可减少激素剂量,预防夜间哮喘发作和夜间咳嗽。氨茶碱缓释胶囊或片剂每粒100 mg,每晚8～9点1次口服。需监测血药浓度,控制治疗时的有效血药浓度为28～55 μmol/L(5～10 mg/L)。

6. 低剂量口服糖皮质激素　长期口服泼尼松或其他糖皮质激素仅适用于重症未控制的哮喘,尤其是糖皮质激素依赖型哮喘。为减少不良反应,可采取隔日清晨顿服,根据疗效调整剂量后,选择最低有效剂量,尽量避免长期应用。

7. 抗IgE抗体　对于IgE介导的过敏性哮喘有较好疗效。适用于血清IgE明显升高、吸入糖皮质激素无法控制的≥12岁的重度持续性过敏性哮喘患儿。

8. 抗过敏药物　口服抗过敏药物西替利嗪、氯雷他定、曲尼司特、酮替芬等对哮喘作用有限,但对具有明显特应症体质者,如伴变应性鼻炎和湿疹等患儿可改善过敏症状,有助于哮喘的控制。氯雷他定用于2岁以上儿童,体重＜30 kg者每次5 mg,每日1次;体重≥30 kg者每次10 mg,每日1次。西替利嗪,1～2岁2.5 mg,3～6岁5 mg,7～12岁10 mg,每日1次口服。曲尼司特每日5 mg/kg,分3次口服。酮替芬引起嗜睡,长期口服对智力发育有影响,不宜用于儿童。

9. 变应原特异性免疫治疗　已证明对变应原致敏的≥5岁哮喘患者,在无法避免接触变应原和药物治疗症状控制不良时,可考虑针对变应原的特异性免疫治疗,如皮下注射或舌下含服尘螨变应原提取物,治疗尘螨过敏性哮喘。皮下注射的疗效在停止特异性免疫治疗后可持续6～12年甚至更长时间。皮下注射的安全性不如舌下含服,要注意过敏性休克和严重哮喘发作等不良反应,参见“变应性鼻炎”一节。

10. 免疫调节剂　因反复呼吸道感染诱发喘息发作者可酌情加用。如胸腺素、匹多莫德口服液、卡介苗多糖核酸注射液(斯奇康)、乌体林斯、泛福舒、乌苯美司、左旋咪唑、核酪口服液、哮喘疫苗、转移因子、羧甲淀粉钠溶液等,也可口服维生素A、维生素D,增强气道上皮细胞完整性。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　建立哮喘患者档案、制定长期防治计划,定期(1～3个月)随访。随访内容包括检查哮喘日记、体检、检查吸药技术是否正确、监测肺功能。评估哮喘控制情况,维持用药情况,指导治疗。近期哮喘控制水平的判断参见表7-6。哮喘治疗目标是达到并维持哮喘临床控制。可应用儿童哮喘控制测试(C-ACT)评估哮喘控制情况。

2. 远期疗效　① 临床治愈:哮喘控制,肺部体征正常,3年以上未再发作。② 临床缓解:症状控制,喘鸣音消失。PEF≥80%,PEF变异率≤15%。维持3个

月以上。

【治疗经验与解析】

1. 在急性发作期的治疗中，对 4 岁以下的患儿，用氧气或压缩空气作动力吸入，气流量应为 6～8 L/min，这时的雾化颗粒直径为 2～5 μm，可到达小气道。如果气流量≤5 L/min，雾化颗粒直径为 10 μm，吸入后阻塞于大气道，患儿可突然发绀，严重者呼吸停止，意识丧失。此点须加以注意。婴儿的潮气量小，故吸入布地奈德剂量仍为 1 mg，不减量。婴儿哭闹时呼吸快，吸入气短，呼出气时间长，颗粒不易进入小气道，不易在小气道停留，而睡眠时呼吸平稳，颗粒易在小气道停留，因此，在哭闹时吸入糖皮质激素的疗效不如在安静或睡眠时吸入的疗效，应尽量使婴儿安静后吸入。

2. 儿童哮喘的长期控制治疗应越早越好，要坚持长期、持续、规范、个体化治疗原则。长期口服或吸入短效 β_2 受体激动剂，可使 β_2 受体下调、临床疗效下降，停药一段时间后可恢复。长期单独口服或吸入长效 β_2 受体激动剂，β_2 受体下调后临床疗效下降，并可导致病情加重。任何年龄都不应将吸入型长效 β_2 受体激动剂作为单药长期治疗，只能在使用适量吸入型糖皮质激素时作为联合治疗使用。吸入型糖皮质激素可保护气道 β_2 受体的敏感性。如果低剂量吸入型糖皮质激素不能控制症状，由第 2 级治疗级别进入第 3 级。在吸入糖皮质激素的基础上添加另一种控制药物治疗，疗效优于单纯增加吸入激素的剂量。作为吸入糖皮质激素的添加治疗，长效 β_2 受体激动剂的疗效优于白三烯调节剂，在选药时应予考虑。对≥5 岁儿童则用低剂量激素加吸入型长效 β_2 受体激动剂如舒利迭（4 岁以上）、信必可（6 岁以上），早晚各一吸。而对于＜5 岁儿童，增加吸入型糖皮质激素剂量是最佳选择。在吸入型糖皮质激素中，氟替卡松比布地奈德起效快、在肺部的浓度更高、持续作用的时间更长，为首选品种。对于吸入装置的选择，＜4 岁经过面罩型小容量储雾罐吸入气雾剂，4～6 岁经过口器型储雾罐吸入气雾剂，6～8 岁选用都保、准纳器或 autohaler 装置的剂型，＞8 岁可直接吸入气雾剂。

3. 哮喘控制不佳时，要反思患者的诊断及治疗。检查患者是否正确用药，包括用法、用量；是否合并其他并存疾病如鼻窦炎，胃食道反流、慢性咽炎、支原体或衣原体感染等；喘息出现的年龄越小，越要除外其他疾病，如是否有气管异物、变应性肉芽肿性血管炎、闭塞性细支气管炎、支气管狭窄，是否为激素耐药等，必要时做肺部高分辨率 CT、螺旋 CT 三维成像（气管支气管平扫＋重建）、食道 pH 监测、纤维支气管镜检查等。

4. 重症哮喘患者经规范化长期控制治疗疗效欠佳，在应用泼尼松每日 2 mg/kg两周后，临床症状仍无改善，可进行纤维支气管镜检查，根据支气管黏膜病理检查和肺泡灌洗液检查的结果为基础进行针对性治疗，称为“表型治疗”。如灌洗液中嗜酸性粒细胞增加，提示激素依赖性哮喘，加强糖皮质激素治疗；如儿童支气管舒张试验阳性，而支气管黏膜病理检查无明显气道炎症，则不要过多加用糖皮质激素治疗，而应用支气管扩张剂治疗；如灌洗液的中性粒细胞增加，则应用

小剂量大环内酯类药物半年，合用白三烯调节剂或茶碱药物，以加速中性粒细胞凋亡。

5. 近来国外报道对乙酰氨基酚可加重哮喘。2.3%～20%的哮喘患者因服用阿司匹林等非甾类解热镇痛药而诱发哮喘，该类哮喘称为阿司匹林哮喘。患儿多为2岁前发生哮喘，常有慢性鼻窦炎或鼻息肉，变应原试验阴性，血清IgE正常，家族中多无过敏性疾病史。阿司匹林抑制具有扩张支气管作用的前列腺素 E_2 和 I_2 的合成，使具有收缩支气管作用的前列腺素 $F_{2\alpha}$ 相对增多、白三烯增多，从而诱发哮喘。因此，对哮喘伴发热的患儿，如孩子的喘息在应用阿司匹林等非甾类解热镇痛药后加重，就应停用此类药物。最好对所有哮喘患儿慎用非甾类解热镇痛药，包括布洛芬、对乙酰氨基酚。

6. 对于咳嗽变异性哮喘的治疗，一般按哮喘病分级治疗，故一些患者要吸入复合药物治疗。有几种治疗方法可供选择：① 低剂量吸入型糖皮质激素与 β_2 受体激动剂复合剂＋孟鲁司特8～12周，3～5周可基本控制。② 孟鲁司特＋抗过敏药物如氯雷他定或西替利嗪口服8～12周，疗效优于口服 β_2 受体激动剂＋抗过敏药物8～12周。③ 口服 β_2 受体激动剂＋抗过敏药物＋低剂量吸入型糖皮质激素，治疗后约2周咳嗽减少时停用 β_2 受体激动剂，后2种药应用8～12周。如吸入型糖皮质激素应用4～6个月可显著减少哮喘转化率。④ 对于肺炎支原体感染的咳嗽变异性哮喘，在完成抗支原体治疗后，可应用上述第③的方法。

（赵德育　吴升华）

第十七节　特发性肺含铁血黄素沉着症

特发性肺含铁血黄素沉着症（idiopathic pulmonary hemosiderosis）是一组以肺泡毛细血管反复出血、致使大量含铁血黄素积累于肺脏，进而造成肺间质纤维化为特征的肺泡毛细血管出血性疾病。本病主要在1～7岁小儿发病。其病因与自身免疫反应、牛奶过敏、遗传因素、环境因素有关。临床上本病以咳嗽、咯血、进行性气促及贫血为主要表现，分为急性发作期、慢性反复发作期、静止期。部分患者作为Goodpasture综合征的一种表现，血液抗肺泡基底膜抗体阳性。

【诊断标准】

1. 多见于1～7岁儿童。

2. 早期表现为咳嗽、咯血、面色苍白、乏力，可有呼吸困难、心悸等。以后可反复咳嗽、咯血、低热、胸闷、胸痛、喘鸣与贫血，呈缺铁性贫血血象。长期病变者有肺纤维化、肺动脉高压和肺源性心脏病。

3. X线胸片表现为双肺中、下肺野内带云絮状、斑点状、网状影阴影。慢性病例肺门周围出现纤维条索状阴影。

4. 在痰、胃液、支气管肺泡灌洗液或肺活检组织中找到含铁血黄素巨噬细胞。

具备上述第1～4项，排除肺结核、肺炎、支气管扩张、溶血性贫血等，可诊断

为本病。

【治疗方案】

（一）急性发作期治疗

1. 一般治疗　急性发作期应卧床休息。大量肺出血者禁食，重症患者不宜口服食物或药物。间歇性正压供氧适合于气促患儿，出现呼吸衰竭者进行气管插管和机械通气。

2. 糖皮质激素　急性出血期间应用甲泼尼龙每日 1～2 mg/kg，或琥珀酸氢化可的松每日 5～10 mg/kg 静脉滴注。病情稳定后可改为泼尼松口服，每日 2 mg/kg。症状完全缓解(2～3 周)后，上述剂量渐减，至最低剂量维持以能控制症状为准，一般维持 3～6 个月。

3. 免疫抑制剂　糖皮质激素治疗无效者可加用硫唑嘌呤，开始剂量为每日 1.2～2 mg/kg，逐渐加至每日 3～5 mg/kg。也可应用环磷酰胺、苯丁酸氮芥(瘤可宁)、氯喹。

4. 止血与输血　肺出血者应用止血药物。酚磺乙胺每次 10 mg/kg，每日 1～2 次静脉滴注。垂体后叶素(血管加压素) 5～10 U，加入葡萄糖溶液 50 ml 中于 15 分钟内静脉滴注，或巴曲酶 0.5～1 kU 静脉滴注或肌内注射。大量肺出血者给予输血、扩容等治疗，迅速补充血容量，纠正失血性休克。

5. 血浆置换　急性大量肺出血者病情危重，药物治疗仍不缓解者，可考虑用部分置换血浆疗法，去除抗肺泡基底膜抗体或免疫复合物。

6. 抗生素　合并感染者可用抗生素。

（二）慢性反复发作期治疗

1. 一般治疗　婴幼儿如有牛奶过敏史可停用牛奶及其制品，改为豆浆或游离氨基酸配方奶粉。

2. 糖皮质激素　继续维持糖皮质激素小剂量治疗，维持时间一般为 3～6 个月。症状较重，X 线病变未静止及减药过程中反复的患者，疗程应延长至 1～2 年，甚至更长。儿童处于生长发育期，长期应用糖皮质激素者，应适当补充维生素 D 和钙剂。近年来报道吸入糖皮质激素如丙酸倍氯米松(必可酮)治疗有效，可以试用。

3. 免疫抑制剂　急性发作期应用免疫抑制剂者，在症状完全缓解后继续减量维持 1 年。

4. 祛铁药物　可使尿铁排出量增加。祛铁敏每日 1.6 g，分 3 次肌内注射。祛铁灵每日 20～40 mg/kg，静脉滴注 10～12 小时。

5. 输血　严重贫血者少量多次输入新鲜血，但须严密观察输血反应。

6. 脾切除术　药物治疗无效，又有明显溶血反应、脾功能亢进或血小板减少者，可考虑做脾切除术。该手术可加重出血并降低免疫力而诱发感染，故应慎用。

（三）静止期治疗

1. 一般治疗　避免可能致敏的食物和环境，避免呼吸道感染。

2. 药物治疗　继续小剂量糖皮质激素或加免疫抑制剂口服维持以完成疗程。

3. 定期随访　复查胸片、血常规和肺功能（5 岁以上儿童），并根据检查结果调整药物剂量。如有急性发作迹象应及时就诊。

【疗效观察与随访】

（一）观察内容

1. 急性发作期　患者咯血量不等，少者痰带血丝，重者大量咯血或呕血，可出现呼吸困难、心悸、失血性休克。应严密观察血压、面色、呼吸、心率，及时给予对症处理。并根据临床观察适时复查胸片、血常规，观察红细胞、血红蛋白及网织红细胞变化。

2. 慢性反复发作期　要注意病情反复发作，检查大便潜血反应和血常规，有无严重贫血及心力衰竭。如有慢性咳嗽、喘息、低热或痰中带血等，应及时就诊及做上述相应检查以便及时治疗。

3. 静止期　随着病情的进展，部分病例由于肺纤维化，形成肺动脉高压，出现继发性右心肥大等肺心病的表现，还可出现急性心力衰竭甚至猝死。应观察肺功能及心电图，肝脾大小，有否杵状指（趾）形成。注意维持心功能，应用酚妥拉明降低肺动脉高压。肺内反复出血后，形成肺内广泛纤维化，可引起不同程度的肺功能不全，必要时可应用人工呼吸机机械通气。

（二）预后　取决于是否控制复发次数。死亡病例多由于大量肺出血或呼吸衰竭。缓解标准为急性期症状、体征消失，胸部 X 线或 CT 检查肺部病变吸收或明显吸收，外周血红细胞及血红蛋白正常，痰、胃液找不到含铁血素巨噬细胞。

【治疗经验与解析】

1. 糖皮质激素为首选治疗，治疗过程中要定期复查胸片，若病变未静止，不能过早停药，否则易引起复发，故停药应缓慢而慎重。网织红细胞计数和反复大便潜血试验有助于指导激素治疗。应寻找每个患者糖皮质激素最小的有效剂量，减少激素的不良反应。如应用糖皮质激素治疗后出现高血压，应区别是糖皮质激素的不良反应，还是合并肾炎引起的高血压。如肾功能异常，有镜下血尿，常常是 Goodpasture 综合征。出现该病可进行血浆置换疗法，但多在数月内出现肾衰竭而需要血液透析治疗。

2. 重症病例，尤其发病年龄较小的婴儿，即使无牛奶蛋白过敏史，避免含牛奶的饮食也是有益的。

（季纯珍　吴升华）

第十八节　胸膜炎

胸膜炎(pleurisy)是由于各种感染、肿瘤、变态反应、化学性和创伤性病因等引起的胸膜炎性疾病。儿童胸膜炎多继发于肺部感染,其中细菌、结核及支原体感染为三大主因,而少见病因中以免疫结缔组织疾病为多,其次为肿瘤、心血管疾病、外伤和术后、肾脏疾病等。根据病理学,通常分为:① 干性胸膜炎:胸膜局部渗出少量纤维蛋白而无胸腔积液,多由肺部炎症蔓延至胸膜所致。② 浆液性胸膜炎:又称渗出性或浆液纤维素性胸膜炎,为浆液和纤维蛋白渗出于胸膜腔,常由结核、细菌、肿瘤性胸膜炎所致。③ 化脓性胸膜炎(脓胸):是指胸膜腔受金黄色葡萄球菌等致病菌感染,形成积脓。

【诊断标准】

（一）干性胸膜炎

1. 无症状或有局限性针刺样胸痛,深呼吸及咳嗽时加重。听诊可闻及胸膜摩擦音。

2. X线透视和胸片见患侧膈的呼吸运动减弱,肋膈角变钝。可见肺部炎症或结核病的表现。

（二）浆液性胸膜炎

1. 胸痛气急。可有肺炎、结核、肿瘤、风湿病、结缔组织疾病等原发病表现。积液量大时气管、纵隔及心脏向对侧移位,患侧叩诊呈实音或浊音,听诊呼吸音减弱或消失。

2. X线胸片见患侧胸腔积液。胸水为渗出液、漏出液、血性胸水或乳糜性胸水。

（三）化脓性胸膜炎

1. 恶寒、高热、胸痛、呼吸困难、咳嗽和咳脓痰。张力性脓气胸者可突然气促、鼻扇、发绀、持续性咳嗽。肺部体征同浆液性胸膜炎。

2. X线胸片见患侧胸腔积液。张力性脓气胸者可见气液平面。包裹性脓胸为边缘清楚的片状阴影。胸水为脓液。

【治疗方案】

（一）干性胸膜炎

1. 治疗原发病如肺炎、肺结核,参见有关章节。

2. 胸痛显著者,可应用镇痛剂如布洛芬、吲哚美辛(消炎痛)等。

（二）渗出性结核性胸膜炎

1. 一般治疗　卧床休息,卧位以健侧在下为宜,以尽量保留患侧肺功能。给予高蛋白、高热量、多种维生素、易消化的饮食。

2. 抗结核治疗　多采用短程化疗，用异烟肼与利福平口服9～12个月(9～12HR)的方案。耐药性结核性胸膜炎、粟粒型肺结核伴有胸腔积液，双侧结核性胸膜炎或多发性浆膜炎的治疗应按血行播散性结核处理，一般应用链霉素(S)2个月、异烟肼(H)9～12个月、利福平(R)9个月、吡嗪酰胺(Z)3个月的方案(2SHRZ/1HRZ/6HR/3H方案)。具体药物剂量参见“急性粟粒性肺结核”一节。

3. 糖皮质激素　激素可减少渗出并促进吸收，防止胸膜粘连。口服泼尼松每日1～2 mg/kg，待全身症状改善，积液明显吸收减少时，可逐渐减量，如每3日减2.5 mg，一般用药4～6周。过早停药，胸腔积液可重新出现。

4. 胸腔穿刺抽液　可减轻中毒症状，促使肺复张。注意抽液速度不宜过快，每次抽液量不宜过多，每次抽液婴幼儿≤200 ml，年长儿≤500 ml，以免引起纵隔摆动。胸穿抽液后可注射异烟肼50 mg、地塞米松1～2 mg。操作过程中观察患儿的呼吸、心率等，如出现胸闷、气急等胸膜休克反应，应停止操作，注射肾上腺素和地塞米松，吸氧、平卧或半卧位。每周2～3次，3～5次后待积液量明显减少，即可停抽。胸腔积液多于治疗后6～12周吸收。

5. 外科治疗　严重的胸膜增厚和包裹性积液可做胸膜剥脱术。合并支气管胸膜瘘、结核性脓胸可手术治疗。

（三）其他感染所致浆液性胸膜炎

1. 细菌性肺炎并胸腔积液　给予抗菌治疗，参见“肺炎”一节。大量积液及中毒症状明显者，在抗菌治疗的基础上加用糖皮质激素短期治疗，并穿刺抽液，注意事项同上。

2. 支原体肺炎并胸腔积液　可选用红霉素或阿奇霉素静脉给药，轻度CAP一般用7～10日，不宜超过14日；重度CAP可用药14～21日，体温稳定后，停4日后可改为阿奇霉素口服治疗。服3日停4日为1个疗程，重复3～4个疗程。大量积液及中毒症状明显者，早期使用糖皮质激素。一般用地塞米松静脉滴注，每日0.1～0.25 mg/kg共3～5日。有条件者可静脉用免疫球蛋白3～5日。中等以上积液，积液迅速增长或致脓胸者，尽早胸腔穿刺抽液，必要时给予胸腔闭式引流。

（四）化脓性胸膜炎

1. 一般治疗　同结核性胸膜炎。加强支持治疗，必要时可输白蛋白或免疫球蛋白。

2. 控制感染　根据病原菌及药敏试验选用有效、足量的抗生素静脉给药，观察疗效并及时调整药物和剂量。金黄色葡萄球菌及肺炎链球菌感染者，因脓液吸收缓慢，疗程应3～4周或更长。为防止脓胸复发，在体温正常、症状消失、血象正常，局部无脓或每日引流量＜20 ml后，再治疗2～3周。

3. 穿刺抽脓　脓胸可分为第1周的渗出期(浸润扩散期)、第2～4周的纤维脓性期(纤维蛋白期)和第4周后的机化期。渗出期可能仅限于头3日，可穿刺抽

脓或胸腔闭式引流。发病 3 日内可采用穿刺抽脓方法使肺迅速扩张、脓腔闭合。每日抽脓 1 次,尽量多抽,可注入生理盐水＋敏感抗生素＋糜蛋白酶反复冲洗。

4. 胸腔引流

(1) 插管闭式引流:对病程 1～2 周的脓胸,或任何时间脓液增长快或有张力时,应闭式引流,或先穿刺抽脓接着进行闭式引流。每日进行生理盐水冲洗 3～4 次至引流出清液。引流后定期 X 线检查,随时调整引流管,保证引流通畅。胸腔闭式引流的注意事项:① 妥善固定引流管,以免因翻身、活动、牵拉等引起脱出。② 保持管道密封及引流通畅,引流管不受压和打折,防止脓块、血块堵塞。③ 患儿体温正常 1 周,胸部 X 线检查肺膨胀良好,每日流脓少于 20 ml 时,可闭管 24 小时,无异常可拔管。拔管后观察患儿呼吸、局部有无渗血、皮下气肿等。

(2) 胸腔镜引流:如引流 3 日后肺未能扩张,宜早行胸腔镜探查并清除脓块,松解粘连,并给正压通气使肺膨胀,再继续引流。

(3) 切开探查式引流:对慢性脓胸长期脓液不减、高热不退,可进行切开探查式引流,清除脓块、分离粘连,然后置管引流。

5. 手术治疗

(1) 开胸清创术和纤维板剥脱术:机化期(2～4 周后)一般选择开胸脓腔清创和纤维板剥脱术。开胸手术适应证为:① 病程＞2～4 周或胸腔闭式引流 1～2 周症状无改善者;② 合并有较大肺脓肿或支气管胸膜瘘;③ 6 周以上的慢性脓胸且纤维板已经形成者。

(2) 电视胸腔镜下胸腔清创术:适应证同上。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　观察呼吸、心率、体温、血氧饱和度的变化,定期复查血象、胸片、肝肾功能及血痰培养等。如胸腔闭式引流者,应观察水封瓶压力变化,管道密封情况,如 2 周不愈者引流口将漏气,水封瓶的水面下不能维持负压,当考虑拔管。

2. 预后　急性脓胸如果根据胸腔积液的细菌培养,静脉足量使用敏感抗生素,加上充分的引流,大部分患儿均可治愈,不需要外科手术治疗。胸膜炎患儿经合理治疗 1～2 周体温下降、全身症状缓解,胸水可完全吸收或少量胸膜粘连肥厚。

3. 随访　① 结核性胸膜炎全程抗结核化疗后,可每年 X 线检查 1 次,随访 4～5年,警惕出现肺或肺外结核。② 支原体感染治疗疗程一般 3～4 周,停药过早易复发。

【治疗经验与解析】

1. 结核性渗出性胸膜炎应早期诊断、积极抽液、早期正规全程抗结核治疗,可减少包裹性积液及胸膜肥厚的产生。联合使用异烟肼、利福平时,二者剂量最好各不超过每日 10 mg/kg,应每个月查肝功能。使用链霉素时,需履行告知义务并进行听力监测,家族中有药物性耳聋病史应禁用。由于儿童表达不明确,应监测

抗结核药物不良反应。

2. 化脓性胸膜炎的病原菌以金黄色葡萄球菌为主，甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌可应用苯唑西林、氯唑西林。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌可选万古霉素或联用利福平，备选夫西地酸、利奈唑胺、替考拉宁、替加环素。多次穿刺抽脓对于脓液较少且稀薄的病例，可获疗效。如脓液较多或黏稠，宜进行胸腔引流。穿刺抽脓和胸腔闭式引流可迅速缓解症状，对于急性、亚急性脓胸是简单实用的治疗方法，但对部分病例疗效欠佳、疗程长。手术治疗彻底、疗程短、后遗症少，但创伤大。电视胸腔镜下胸腔清创术具有创伤小、术后恢复快等优点，尤其适用于小儿脓胸的治疗，是今后的发展方向。

第十九节　气　胸

气胸（pneumothorax）是胸膜的脏层或壁层因病变或外伤等原因而破裂，胸膜腔与大气相通，气体进入胸腔，形成的胸膜腔积气。若同时有脓液或血液存在，则称为脓气胸或血气胸。广义的气胸包括人工气胸。根据病因可分为：① 自发性气胸：见于年长儿和青年。病因不明，可能由于胸膜下微小疱或肺大疱破裂所致。② 继发性气胸：继发于肺部感染、气道梗阻、肺部其他疾病、外伤、机械通气、穿刺和手术后。根据胸膜破裂及胸腔内压力的变化可分为：① 闭合性气胸：脏层胸膜裂口因肺萎缩而关闭，气体不再进入胸腔。② 开放性气胸：支气管胸膜瘘使气体自由进出胸腔。③ 张力性气胸：脏层胸膜裂口呈单向活瓣作用，气体能进不能出。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 多数患儿发病前可有用力咳嗽、运动或负重等诱因。少量气胸症状不明显。多为急骤发病，突发胸部锐痛，位于气胸同侧，呼吸困难，刺激性干咳。气胸量大者气急、发绀。张力性气胸可休克。患侧叩诊呈鼓音，听诊呼吸音减弱或消失。

2. X线胸片示气胸表现。

（二）分型诊断

1. 闭合性气胸　胸膜腔内压接近或稍超过大气压。抽气后胸膜腔内压下降，留针 1～2 分钟压力不再上升。

2. 开放性气胸　胸膜腔内压接近大气压，抽气后胸膜腔内压无变化。

3. 张力性气胸　胸膜腔内压超过大气压，抽气后胸膜腔内压下降片刻又迅速上升。

【治疗方案】

（一）一般治疗　患儿取半卧位，避免过多搬动。少讲话，减少肺活动。避免剧烈咳嗽，给予止咳剂，有感染时给予抗生素治疗。给营养丰富及含粗纤维的

食物，防止大便秘结用力排便而诱发气胸。继发性气胸在排气减压的同时，应同时治疗原发病。

（二）氧疗　气胸每日吸收胸腔内气体为1.25%，15%气胸吸收完毕约需12日。吸纯氧提高了胸膜腔和肺组织之间氧梯度差，气胸吸收率可提高3～4倍。对于气胸面积<20%并且不伴有呼吸困难的患儿，可卧床休息吸氧，氧流量为3～4 L/min。12～24小时复查胸片，如气胸无明显加重，大多可自然吸收。

（三）胸腔穿刺抽气

如气量大引起呼吸困难时，应胸腔穿刺抽气急救，然后闭式引流。适用于闭合性气胸且基础肺功能良好者。抽气至呼吸困难缓解或呼气时胸膜腔内压为−2～−4 cmH_2O时停止，留针3分钟，观察胸膜腔内压变化。对于大量气胸者，一般每日或隔日抽气1次。并发症为胸膜反应、纵隔摆动、复张性肺水肿、胸腔感染、脓气胸、血气胸、纵隔感染等，治疗方案应针对各种并发症如抗感染、抗休克、呼吸循环功能支持等。

（四）胸腔闭式引流　适用于症状明显或气胸面积>40%的各类气胸。引流部位可根据气胸的具体情况选择。单纯积气在锁骨中线第2肋间，并胸腔积液者腋前线4～5肋间，或根据X线定位选择，多发性气胸可多部位同时插管引流。胸腔闭式引流分为以下2种：

1. 单纯闭式引流（正压连续排气法）　适用于闭合性气胸、张力性气胸。在单纯闭式引流后48小时水封瓶中仍有气泡、肺未复张时，应在除外支气管胸膜瘘或支气管阻塞后，加用持续负压引流。

2. 持续负压引流（持续负压吸引法）　可迅速排气、引流胸腔积液、促进肺复张，适用于单纯闭式引流后肺仍然未复张，尤其是慢性气胸、多发性气胸者。如胸膜破口未闭合时进行负压吸引，会使破口更大，形成支气管胸膜瘘。持续负压吸引法使胸膜腔内压为−8～−14 cmH_2O，最大不超过−20 cmH_2O。吸力过小会吸引无力，过大则会使破口重新开放。

拔管指征为水封瓶无气体溢出，夹管24～48小时，复张的肺组织不再萎陷。胸腔闭式引流肺复张过快可引起复张性肺水肿，与复张后毛细血管通透性增加有关。通常采用支持疗法，并给予面罩气道持续正压通气治疗。脓气胸按脓胸处理。

（五）外科治疗　对内科治疗肺仍不能复张、慢性或复发性气胸、张力型气胸闭式引流失败、双侧气胸、大量血气胸、胸膜肥厚所致肺膨胀不全或有支气管胸膜瘘者可考虑手术治疗。胸腔镜下检查可确定病变部位、范围和性质，胸腔镜下介入治疗包括应用电灼凝固、激光治疗、部分胸膜切除术、喷洒药物等。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　监测呼吸、心率、血压、肺部体征、定期复查胸片了解肺压缩程度和动脉血气。观察引流管是否通畅，定时挤压引流管，防止堵塞，观察水封瓶内

水泡、引流液的量和性质。如水封瓶内有气泡逸出，气管偏向健侧，患侧呼吸音消失，血氧饱和度小于90%，经给氧后仍发绀、呼吸困难，提示气胸未吸收。如引流液呈鲜红色，提示血胸。如切口周围红肿，皮下有捻发感则提示有皮下气肿。

2. 随访　胸部X线检查气胸吸收及肺复张情况。控制诱发因素，可以防止气胸复发，如避免用力屏气、预防和控制感染。

【治疗经验与解析】

1. 强调个体化治疗。应根据肺压缩的程度和压力类型选择治疗方法。自发性气胸胸腔穿刺术时，须缓慢抽气特别是在抽气最后时抽吸负压不宜过大，闭式引流时负压应$<-10\ cmH_2O$。否则肺表面裂口愈合困难，或愈合后再开放。

2. 应注意气胸引起的并发症。气胸并发症如纵隔气肿、张力性气胸引起血流动力学紊乱和呼吸循环障碍，双侧气胸引起通气和换气功能严重障碍等，应给予抗休克、呼吸循环功能支持等治疗。

3. 气胸治疗无效原因包括：① 胸膜破口无法愈合，如破口过大存在胸膜下肺大疱、胸膜粘连阻碍破口愈合，可能存在较为隐蔽的漏气肺组织。② 出现并发症，如出现严重的血流动力学紊乱和呼吸衰竭。③ 诱发因素未去除，如剧烈咳嗽，活动屏气和严重感染等。④ 基础疾病加重，如支气管胸膜瘘、肺纤维化、肺部炎症加重等。

（刘红霞　吴升华）

第二十节　急性呼吸衰竭

急性呼吸衰竭(acute respiratory failure)简称呼衰，是指累及呼吸器官和(或)呼吸中枢的各种疾病，直接或间接引起通气和换气功能障碍，造成低氧血症或低氧血症伴二氧化碳潴留，以及一系列代谢功能紊乱的临床综合征。根据血气分析可分为：① Ⅰ型呼衰：又称换气障碍型呼衰、低氧血症型呼衰，多由肺实质病变引起，早期多有过度通气，只有低氧血症而无二氧化碳潴留；② Ⅱ型呼衰：又称通气障碍型呼衰、低氧和高碳酸血症型呼衰，多由肺内原因(呼吸道梗阻、肺不张、肺实变)或肺外原因引起，肺泡通气量不足，有低氧和高碳酸血症。根据病因可分为：① 中枢性呼衰：由颅脑病变、各种中毒引起；② 周围性呼衰：由喉、支气管、肺、胸膜、呼吸肌、胸廓、周围神经病变引起。

【诊断标准】

1. 临床表现

(1) 呼吸系统：① 呼吸困难：呼吸频率加快、鼻翼扇动、三凹征、喘憋、发绀等。② 呼吸抑制：呼吸节律改变，潮式呼吸、间停呼吸(Biot 呼吸)、叹息样呼吸、双吸气、下颌呼吸、点头样呼吸、鱼口样呼吸，呼吸微弱、浅慢，呼吸音减弱或消失，呼吸暂停或骤停。

(2) 循环系统：心率由过速到减慢、心律失常、心音低钝、血压由升高到下降，



右心衰竭或休克。

(3) 神经系统：烦躁不安、谵妄、嗜睡、头痛、意识障碍、凝视，甚至昏迷惊厥等，瞳孔缩小或忽大忽小，视盘水肿。

2. 血气分析诊断标准

(1) 呼吸功能不全：平原地区动脉血氧分压(PaO_2)≤80 mmHg(10.6 kPa，1 mmHg=0.133 kPa)，动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)≥45 mmHg (6 kPa)，动脉血氧饱和度(SaO_2)<0.91。

(2) 呼吸衰竭：平原地区儿童 PaO_2≤60 mmHg (8.0 kPa)，$PaCO_2$≥50 mmHg (6.7 kPa)，SaO_2≤0.85。婴幼儿 PaO_2≤50 mmHg (6.7 kPa)，$PaCO_2$≥45 mmHg (6.0 kPa)，SaO_2≤0.85。在吸氧情况下，PaO_2 可保持在正常范围，应用 PaO_2/吸入氧浓度(FiO_2)的大小判断，<250 mmHg 即为呼吸衰竭。呼吸衰竭可分为：① Ⅰ型呼衰：PaO_2 为呼吸衰竭标准，$PaCO_2$ 正常。② Ⅱ型呼衰：PaO_2 和 $PaCO_2$ 均达呼吸衰竭标准。

具有上述临床表现中第(1)项，伴或不伴第(2)、(3)项，同时具有血气分析诊断标准中第(2)项，可诊断为急性呼吸衰竭。

【治疗方案】

(一) 一般治疗

1. 去除病因　积极治疗引起呼衰的病因和诱因，应用有效的抗生素防治感染。

2. 保持呼吸道通畅　清除呼吸道分泌物，温湿化吸氧，雾化吸入支气管扩张剂、祛痰药等药物，翻身拍背，吸痰。解除气道痉挛。

3. 氧疗　氧疗指征为：PaO_2≤8.0 kPa 或 SaO_2≤0.85；存在明显呼吸急促、呼吸困难或发绀。吸氧方式可选鼻导管、口罩、面罩或头罩及经鼻持续气道正压给氧(CPAP)。鼻导管吸氧的每分钟氧流量，儿童 1～2 L，婴幼儿 0.5～1 L，新生儿 0.3～0.5 L，FiO_2 0.3～0.4。面罩或头罩吸氧的每分钟氧流量 3～6 L，FiO_2 0.4～0.5。对新生儿、婴儿不主张持续高浓度吸氧，FiO_2<0.6，早产儿 FiO_2<0.4，以免氧中毒，病情稳定后改为间歇吸氧。对于严重缺氧伴心肺功能不稳定者，应给予经鼻 CPAP 或气管插管给氧。气管内给氧的每分钟氧流量为鼻导管吸氧的 1/2～1/4。气管内导管易被黏痰阻塞，需经常清洗。

(1) CPAP 适应证：新生儿、婴幼儿肺部疾病，新生儿肺透明膜病、肺不张、肺炎、胎粪吸入综合征、肺水肿、反复呼吸暂停。如 FiO_2 为 0.3～0.5 时，PaO_2 仍<8.0 kPa(60 mmHg)。

(2) CPAP 参数调节：开始时每分钟氧流量 3～4 L，压力 0.3～0.4 kPa (3～4 cmH_2O，1 cmH_2O= 0.098 kPa)，FiO_2 0.4～0.6，10～15 分钟后测血气，如 PaO_2 仍低，可增加压力，每次加 1～2 cmH_2O，最大可达 0.98 kPa(10 cmH_2O)，每分钟氧流量最大 8～10 L，FiO_2 每次加 0.05～0.1，最大可达 0.8。维持 PaO_2 为

8.0～9.3 kPa(60～70 mmHg)。如 PaO_2 仍<8.0 kPa(60 mmHg),可进行气管插管,用呼吸机治疗。

(3) CPAP撤除步骤:如 PaO_2>9.3 kPa(70 mmHg),症状好转,病情稳定,可逐渐先降 FiO_2,再降压力,每次 FiO_2 降 0.05,至 FiO_2 为 0.04 时,再降低 CPAP,每次 0.2 kPa(2 cmH_2O),当 CPAP 为 2 cmH_2O 时病情仍稳定,PaO_2 为 6.7～9.3 kPa,可撤除 CPAP,改头罩吸氧。

（二）药物治疗

1. 呼吸兴奋剂 仅适用于中枢性呼衰。氨茶碱负荷量为 4～6 mg/kg,静脉滴注,12 小时后给维持量,每次 2 mg/kg,每日 2～3 次,保持血药浓度在 5～15 μg/ml,疗程 5～7 日。应用枸橼酸咖啡因,负荷量 20 mg/kg(相当于咖啡因 10 mg/kg),24 小时后给维持量 5 mg/kg,每日 1 次静脉滴注,使血药浓度维持在 10～20 μg/ml。纳洛酮主要用于母亲产前 4～6 小时用过麻醉剂如哌替啶者(母亲吸毒者禁用纳洛酮),或经氨茶碱治疗后效果不理想者,剂量 0.1 mg/kg 静脉滴注,必要时 4～6 小时重复使用。儿童可应用尼可刹米(可拉明),5 岁以下每次 10 mg/kg,5～7 岁 15 mg/kg,或山梗菜碱(洛贝林)每次 0.1 mg/kg,静脉推注,30 分钟后可重复使用。多沙普仑(吗啉吡酮)用于镇静剂中毒,每次 0.5～1.5 mg/kg,静脉滴注,不用于新生儿。

2. 纠正酸碱失衡和电解质紊乱 呼吸性酸中毒或混合性酸中毒时应积极改善通气功能,当合并代谢性酸中毒血 pH<7.2 时,给予 5%碳酸氢钠溶液每次 2～5 ml/kg,稀释成 1.4%等渗液静脉滴注。如已进行血气分析,则 5%碳酸氢钠(ml)=|-BE|×0.5×体重(kg),或(22-测得 HCO_3^- mmol/L)×体重(kg),先用半量,剩余半量根据具体情况应用。同时应根据血液电解质检查结果纠正电解质紊乱。补液量为每日 60～80 ml/kg,根据病情酌情增加,以生理维持液为宜或按脱水性质而定。

3. 维持心、脑、肾功能 呼衰合并心功能不全时,应用强心剂、利尿剂及血管活性药物。心肌缺氧易致心律不齐,强心剂应缓慢小剂量给予,血管活性药可选用酚妥拉明 0.3～0.5 mg/kg(每次不超过 10 mg)加 10%葡萄糖 20 ml 静脉滴注,多巴酚丁胺每分钟 2～10 μg/kg 持续静脉滴注。防治脑水肿可用甘露醇每次 1 g/kg静脉推注,每日 2～3 次,地塞米松每日 0.5 mg/kg。

4. 控制感染 呼吸道感染常是呼吸衰竭的原发病,也可是呼吸衰竭治疗过程中的并发症,如吸入性肺炎、呼吸机相关性肺炎。病原体以革兰阴性杆菌多见,常为耐药菌株。可应用第三代头孢菌素与β内酰胺酶抑制剂等。可静脉滴注免疫球蛋白,每次 400 mg/kg,每日 1 次,用 3～5 日。吸痰时注意无菌操作,每日消毒呼吸机管道,条件许可时尽早拔除气管插管。

5. 其他治疗 严重呼吸衰竭者可应用肺表面活性物质。有肺动脉高压、ARDS、重症肺炎时可吸入氧化亚氮治疗。

（三）常规机械通气

1. 应用指征快速判断　① 呼吸停止；② 呼吸暂停>20秒；③ 呼吸频率减少至正常的一半以下；④ 面色青紫、呼吸困难、神志不清，反复发作经保守治疗无效；⑤ 吸氧 FiO_2 为 1.0 或 CPAP 吸入 FiO_2 >0.6 氧气时，PaO_2 仍然<6.7 kPa(50 mmHg)，或经皮血氧饱和度<85%；⑥ $PaCO_2$ >9.3 kPa(70 mmHg)，或 $PaCO_2$>8.0 kPa(60 mmHg)并伴有 pH<7.25，或伴动脉血气进行性恶化，$PaCO_2$ 上升>10 mmHg/h。

2. 禁忌证　无绝对禁忌证，但对气胸、纵隔气肿、肺大疱、支气管异物、先天性肺囊肿合并感染、低血容量休克、心肌炎、未经引流的张力性气胸或大量胸腔积液等，应先进行治疗，机械通气采用较低气道压力和较快的通气频率，避免影响心功能。

3. 确定通气方式　① 控制机械通气(CMV)：适用于无自主呼吸或自主呼吸微弱的严重呼吸衰竭患儿，常在病情不稳定和机械通气之初使用。呼吸机不干预患儿呼吸，用预先设定的频率、潮气量或压力进行通气，提供全部所需的呼吸功和每分通气量。② 辅助机械通气(AMV)：适用于有自主呼吸或准备脱机前患儿使用。患儿通过自主呼吸带动呼吸机通气，呼吸参数由患儿的呼吸与呼吸机共同决定。

4. 设定通气模式　① 间歇正压通气(IPPV)：为常用的 CMV 模式。呼吸机按照预先设定的频率、潮气量或压力、吸气时间给患儿进行正压通气。② 同步间歇正压通气(SIPPV)：患儿自主吸气触发呼吸机供给 IPPV。③ 持续正压气道送气(CPAP)：用于有自主呼吸者。在自主呼吸条件下，整个呼吸周期均施以正压。④ 间歇指令通气(IMV)：呼吸机频率<20 次/分，2 次指令通气间患者可自主呼吸。⑤ 同步间歇指令通气(SIMV)：每次强指令通气由自主呼吸启动同步进行。⑥ 压力支持通气(PSV)：用于自主呼吸稳定者，多在撤离机械通气过程中。自主吸气触发呼吸机送气，呼吸频率，呼、吸气时间由患者控制，接受预设的压力支持。上述 SIPPV、CPAP、PSV 为常用的 AMV 模式。新生儿一般采用压力限定通气模式，较少采用定容模式。

5. 通气参数设置

(1) 原则：一般按照 3N2L 原则，即正常呼吸频率、正常潮气量(VT)、正常吸气/呼气时间比值(I/E)、低压力、低 FiO_2。

(2) FiO_2：开始时可选为 1.0，30 分钟内根据 PaO_2 结果调整 FiO_2，无呼吸道病变时<0.4，有呼吸道病变时 0.4～0.8。使新生儿 PaO_2 为 60～90 mmHg，婴幼儿 PaO_2 为 98 mmHg(最高上限值)。FiO_2 为 1.0，吸入时间<30 分钟，0.8 时吸入时间<12 小时；如为 0.7～0.8 时吸入时间应<24 小时，以防氧中毒。FiO_2 为≤0.55 可长期吸入。

(3) 容量参数：① VT：容量控制通气时，VT 的设置要保证足够的通气，考虑

胸肺顺应性、气道阻力、氧合状态、通气功能、气压伤危险、机械无效腔。无呼吸道病变时 8～10 ml/kg，呼吸窘迫综合征（ARDS）时 4～6 ml/kg。气道平台压力＜15 cmH_2O。压力控制通气时，VT 的设置考虑预设压力水平、患者吸气力量、气道阻力。② 每分通气量（MV）：由呼吸机根据 VT 和通气频率（f）自动得出，MV＝VT×f。f 在无呼吸道病变时为 20～25 次/分，有呼吸道病变时 30～45 次/分。③ 流量：主供气流量要保证通气压力和容量达到设定标准并恒定。根据患者吸气力量和 MV，在 5～30 L/min 范围调节，一般 5～10 L/min。CPAP 通气时压力波动＜0.2 kPa。偏流为呼气相给出的供气管道气流，一般设定 5 L/min 左右。

（4）压力参数：① 吸气峰压（PIP）：根据气道阻力、肺顺应性而定，采用能维持满意通气的最低压力。新生儿常见疾病 PIP 初调见表 7－8。儿童肺内轻度病变时 20～25 cmH_2O，中度病变时 25～30 cmH_2O，重度病变时＞30 cmH_2O。更改 PIP 每次 1～2 cmH_2O。② 呼气末正压（PEEP）：新生儿常见疾病 PEEP 初调见表 7－8。更改 PEEP 每次 1～2 cmH_2O。拔管前 PEEP 最低为 2 cmH_2O。③ 平均气道压（MAP）：由呼吸机根据 PIP、PEEP、呼气时间（Te）、吸气时间（Ti）自动得出，一般 5～15 cmH_2O，应＜15 cmH_2O。

（5）时间参数：① 通气频率（f）：新生儿常见疾病 f 初调见表 7－8，婴幼儿 20～30 次/分，年长儿 16～20 次/分。② Ti、Te、吸气/呼气时间比值（I/E）：一般呼吸机只调节 Ti，新生儿常见疾病 Ti 初调见表 7－8，婴幼儿 0.7～0.8 秒，年长儿 1.0～1.2 秒。I/E 一般 1∶（1.5～2），新生儿肺不张、NRDS 时 I/E 为 1∶（1～1.2），胎粪吸入、肺炎时 I/E 为 1∶（1.2～1.5）。③ 吸气平台（吸气末屏气，EIP）：占 Ti 的 5%～15%，或占整个呼吸周期 30%左右，有血流动力学损害或心血管疾病时，设在 5%～7%。

表 7－8 新生儿常见疾病机械通气初调参数

疾病	流量（L/min）	PIP（cmH_2O）	PEEP（cmH_2O）	通气频率（次/分）	Ti（秒）
呼吸暂停	8～12	10～12	2～4	15～20	0.5～0.75
NRDS	8～12	20～30	4～6	20～60	0.4～0.6
MAS	8～12	20～25	2～4	20～40	0.5～0.75
肺炎	8～12	20～25	2～4	20～40	＜0.5
PPHN	15～20	20～30	2～4	50～120	＜0.5
肺出血	8～12	25～30	6～8	35～45	0.5～0.75

注：引自 2004 年中华医学会儿科学分会新生儿学组《新生儿常频机械通气常规》。

（6）触发灵敏度：在该触发水平上，呼吸机可被患者自主呼吸所触发。压力触发一般设定－1～－3 cmH_2O，流量触发一般设定 0.5～3 L/min。

（7）报警参数：① 压力限制：一般＜30～40 cmH_2O。定压型呼吸机为 PIP＋

5 cmH_2O，定容型呼吸机为 PIP＋10 cmH_2O。② 调节安全减压阀（POP－OFF）：一般定为 60～80 cmH_2O。打开压缩机后氧气源压力为 0.35 mPa，空气机压力为 0.35 mPa，压力表指针在绿色范围，可安全使用。③ 窒息报警（APNEA）：呼吸机停机或患者无呼吸时报警，超过 1 个呼吸周期，一般设定＞15 秒。④ 其他报警：MV、VT、呼吸频率报警，根据需要设定。

6. 通气参数调节　机械通气 30 分钟后，应根据 PaO_2、$PaCO_2$ 和血 pH，调节通气参数。新生儿适宜动脉血气及 $TcSO_2$ 值见表 7－9。初调参数后 15～30 分钟应检测动脉血气，调整参数。病情稳定后每 4～6 小时检测动脉血气。调节原则是尽可能采用低的 FiO_2 和 PIP，维持 PaO_2 为 8～12 kPa。每次调整范围，RR 为 2～10 次/分，PIP 为 1～2 cmH_2O，PEEP 为 1～2 cmH_2O，Ti 或 Te 为 0.25～0.5 秒，FiO_2 为 0.05，当 PaO_2 接近正常时 FiO_2 为 0.02～0.03。

表 7－9　新生儿适宜动脉血气及 $TcSO_2$ 值

疾病	PaO_2(mmHg)	$TcSO_2$(%)	$PaCO_2$(mmHg)	pH
一般疾病				
早产儿	50～70	85～93	30～50	7.30～7.45
足月儿	60～80	90～95	30～50	7.30～7.45
PPHN				
早产儿	60～80	90～95	25～30	7.45～7.55
足月儿	80～100	95～98	25～30	7.45～7.55

注：引自 2004 年中华医学会儿科学分会新生儿学组《新生儿常频机械通气常规》。

（1）$PaCO_2$ 增高的处理：说明通气障碍。先排除气道阻塞、机器管道不畅，然后增加 MV。① 定时限压模式：增加 f、PIP、VT。定压型呼吸机通过增加 PIP、Ti 来增加 VT。② 定容模式：增加 f、VT。

（2）$PaCO_2$ 过低的处理：说明过度换气。降低 MV。① 降低 VT（定容模式）；② 降低 PIP（定时限压模式）；③ 降低 f。

（3）PaO_2 降低的处理：如 PaO_2＜8.0 kPa 应先观察气管位置是否正确、全身循环状况、心功能状况、血红蛋白是否正常、机械通气与自主呼吸是否协调、有无酸碱失衡。① 通气障碍致使 PaO_2 降低：可提高 FiO_2、VT（定容模式）、PIP（定时限压模式）、f。② 换气障碍致使 PaO_2 降低：可提高 PEEP。如 FiO_2 已高或非心源性肺水肿时，PEEP 可调至 5～15 cmH_2O。

7. 撤机

（1）撤机指征：① 自主呼吸有力，能维持自主呼吸 2～3 小时无异常。② 吸入 FiO_2≤0.4、PIP≤20 cmH_2O（1.96 kPa）、PEEP 为 2 cmH_2O 时动脉血气正常。③ 呼吸道分泌物少，能耐受每 2 小时 1 次的吸痰操作，全身状况好。④ RDS 患儿

日龄>3 日。

（2）撤机步骤：① 撤机过程中监测心率、呼吸、血气，如有异常，立即恢复原参数。② 在 PIP 降至 15～22 cmH_2O，PEEP≤5 cmH_2O（0.5 kPa），FiO_2<0.5 时考虑撤机，自主呼吸出现后使呼吸机与自主呼吸同步。③ 自主呼吸良好，血气正常，改为间歇指令呼吸（IMV），逐渐降低 PIP、PEEP、FiO_2 及 f，维持 Ti 在 0.5～1 秒。④ 当 PIP 降至 12～18 cmH_2O、PEEP 2～4 cmH_2O、FiO_2≤0.4、f 为 6 次/分、血气正常时，改为 CPAP，此时应提高 FiO_2 0.05～0.1，预防缺氧。如患儿耐受良好，逐渐降低 FiO_2（0.05/次）、CPAP 1 cmH_2O/次。⑤ 当 FiO_2 为 0.25～0.4，CPAP 为 2 cmH_2O 时，在患儿最大吸气时拔管。拔管后用头罩吸氧，或用鼻塞 CPAP，并逐渐降低 FiO_2（0.05/次），直至改为空气吸入。

（四）高频通气（HFV） 凡超过正常呼吸频率 4 倍、潮气量小于或等于解剖无效腔的机械通气为高频通气。

1. 种类　① 高频正压通气（HFPPV）：频率为 60～100 次/分，导管内径 3～5 mm，潮气量 3～4 ml/kg。② 高频喷射通气（HFJV）：频率为 100～400 次/分，导管内径 1.6～2.2 mm，潮气量 3～5 ml/kg。需要适当的自主呼气时间，被动呼气可用开放气道通气。③ 高频震荡通气（HFOV）：频率为 500～3 000 次/分，潮气量 1～2 ml/kg，有侧支通气，起 CPAP 作用，主动呼气。儿科常用 HFJV 或 HFOV。④ 高频气流阻断（HFFI）：频率为 600～1 200 次/分，高频下有气流中断，被动呼气。

2. 适应证　用于常规呼吸机治疗效果不好的难治性呼吸衰竭，或长期常规呼吸机治疗后发生支气管肺发育不良，或有气胸等常规呼吸机治疗禁忌证。适应证为：① 用常规呼吸机难以维持通气和血气正常的肺损伤；② 严重的间质肺气肿；③ 气胸与支气管胸膜瘘；④ 喉镜、支气管镜检查。目前常用于新生儿 RDS、肺出血、胎粪吸入综合征、PPHN、ARDS、肺炎、先天性膈疝、肺发育不良。

3. 参数调节　HFOV 调节原则是，开始应用较高的 MAP，比常规机械通气的 MAP 高 1～3 cmH_2O，如 PaO_2 无升高可每次加 0.1～0.2 kPa（1～2 cmH_2O）。新生儿振荡频率 10～15 Hz（1 Hz＝60 次/分），婴儿与儿童为 5～10 Hz。根据 $PaCO_2$ 调节振荡频率。吸气/呼气时间比值（I/E）为 0.33。通过振荡幅度（25%～100%）、振荡频率调节通气，增加震荡幅度可增加每通气量，降低 $PaCO_2$。潮气量 1～3 ml/kg，与振荡频率成反比。偏置气流量为 6～8 L/min 或 15～20 L/min，取决于呼吸机，CO_2 储留时可每隔 15 分钟增加 1/4，达到一定流量后不再增加 CO_2 排出。低肺容量调节方式用于限制性通气障碍如间质肺气肿，高肺容量调节方式用于新生儿 RDS、ARDS。

（五）其他非常规通气

1. 液体通气（PLV）　将肺充以氟化碳液体 3～15 ml/kg 至功能残气量水平，再进行机械通气。氟化碳的氧溶解度高，降低肺表面张力，有利于改善肺顺应性

与气体交换。

2. 体外循环膜式氧合(ECMO) 又称体外膜肺,其应用正在探索中。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容 治疗中观察呼吸频率、节律,有无自主呼吸、发绀、三凹征。注意面色、心率、心律、心音、血压、体温、尿量等变化。监测经皮血氧饱和度、血气分析、心电图,呼吸机的各种参数如频率、PIP、I/E、潮气量、FiO_2、PEEP 等。注意观察呼吸机运转情况,压力过高过低可自动报警,注意有无脱管、堵管。注意吸入气加温至 30~35℃,相对湿度为 100%。每日排除管中冷凝水 4~5 次。

2. 注意呼吸机应用后的并发症 ① 呼吸机相关肺炎(VAP):指应用呼吸机后>48 小时发生的细菌性肺炎,多由铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、克雷白杆菌、耐药金黄色葡萄球菌或表皮葡萄球菌引起。可从气管深处吸痰做镜检或培养,应用有效抗生素,注意管道接头、湿化器、吸痰导管清毒。② 肺不张:导管位置过低滑入右侧或痰堵造成。可向外拔出,或翻身拍背吸痰。③ 窒息:由堵管或脱管引起。可更换新管,重新插管、固定。④ 喉、气管损伤:水肿者静脉滴注糖皮质激素、抗生素,局部雾化吸入 1%麻黄碱。⑤ 肺损伤:如 PIP>2.5 kPa(25 cmH_2O),或 PEEP>0.8 kPa(8 cmH_2O)、大潮气量,易发生气漏、间质性肺气肿、张力性气胸、纵隔气肿、肺泡上皮损伤、肺水肿。注意压力不能过高,潮气量不能过大。发生张力性气胸立刻进行闭式引流。⑥ 氧中毒:FiO>0.7、时间>24 小时可发生支气管肺发育不良、早产儿视网膜病变,任何年龄均可发生肺氧中毒。注意 FiO 应<0.6。

3. 预后 呼衰病死率高。影响预后的因素有原发病、患儿年龄、酸碱失衡情况及患病前健康状况。治愈标准为神志清楚,面色红润,自主呼吸频率、节律正常,症状及体征消失,血气分析恢复正常,原发病因消失,无并发症。

【治疗经验与解析】

1. 儿童尤其是婴幼儿引起呼吸衰竭的主要原因是通气功能障碍,尤其是痰液堵塞。对于呼吸衰竭患者首先要清理呼吸道、吸痰,同时吸氧。另外,要注意去除引起呼吸衰竭的病因如气胸、大量胸腔积液及气管异物等。许多患儿经上处理后病情迅速缓解。

2. 机械通气是目前抢救重症呼衰最有效的方法。国际上普遍主张早用,以免发生多脏器功能衰竭和心肺骤停,丧失抢救时机。一般对于处于嗜睡或昏迷状态、呼吸表浅,或分泌物较多伴呼吸道阻塞症状的患儿;或重度低氧血症和二氧化碳潴留,经综合治疗 12~24 小时无效,或血气异常呈进行性加重的患儿,或有严重营养不良、呼吸系统慢性病、颅脑病变、心肺复苏后或循环功能不稳定等基础病变同时伴呼吸代偿症状者,应尽早考虑使用机械通气。对于新生儿,有下列情况应尽早使用,如呼吸窘迫综合征(RDS)的小早产儿,出生体重<1 350 g;肺出血的进展期;心跳、呼吸暂停经复苏后未建立规则的自主呼吸者。应正确使用呼吸机,早插早拔,一旦患儿通气和换气功能好转,应尽快撤机,以减少机械通气并发症的发生。

3. 无肺部疾病时各种呼吸机参数值与生理情况基本相同，参数值不需太高。有肺部疾病时各种呼吸机参数值需要高一些，否则难以达到预期的氧合及通气效果。无论有无肺部疾病，各种呼吸机参数值的设定一定要根据患儿呼吸情况、呼吸是否有力、原发病是什么、血气值是否有异常调节，切不可机械地生搬硬套。例如一名突然窒息导致呼吸、心跳骤停的患儿，血气分析有 $PaCO_2$ 显著升高，虽无肺部疾病但呼吸机参数值需要高一些，血气正常后再下调至生理水平。对新生儿、早产儿、小婴儿在撤离呼吸机时应逐渐降低参数，使其有个适应过程；但对年长儿不一定要这样，病情好转后可较快降低参数，甚至可直接撤离呼吸机，以减少并发症。

4. 在呼吸机使用中，仍然应密切观察患儿呼吸情况，不能认为有了仪器监护就可高枕无忧。当患儿临床表现发生变化时，如自主呼吸与机械呼吸不同步，首先要对患儿进行全面检查并分析，如是否发生气胸，而不是简单地去调节呼吸机。

5. 急性呼吸衰竭中纠正酸中毒时，碳酸氢钠溶液一定要在通气改善的基础上应用，碳酸氢钠在体内中和酸后产生 CO_2 与水，CO_2 从肺排出，通气不改善时 CO_2 不能排出，反而加重高碳酸血症。

6. 平均气道压 $MAP=K\times(PIP\times Ti+PEEP\times Te)/(Ti+Te)$，其中 K 为常数，正弦波为 0.5，方形波为 1.0。从公式中可见，提高 PIP、PEEP 及 I/E 中任何一项，均可使 MAP 增大，提高 PaO_2。在考虑增大 MAP 时须注意以下几个问题：① PIP的作用大于 PEEP 及 I/E；② 当 PEEP 达到 8 cmH_2O 时，再提高 PEEP，则 PaO_2 升高不明显；③ 过高的 MAP 可导致肺泡过度膨胀，静脉回流受阻，心输出量减少，氧合降低，并可引起肺气压伤。除增加 MAP 外，提高 FiO_2 也是直接有效增加 PaO_2 的方法。

（赵德育 吴升华）

第二十一节 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征（obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome，OSAHS）是指由于睡眠过程中频繁的部分或全部上气道阻塞，扰乱睡眠过程中的正常通气和睡眠结构而引起的频繁发生的血氧饱和度下降、低氧血症和高碳酸血症的临床综合征。该病的病因主要是腺样体和腭扁桃体肥大，其他尚有鼻部疾病、面颅骨发育异常、软腭和咽部异常、肥胖、先天性心肺疾病、神经肌肉异常等。该病多见于淋巴组织增生较旺的 2～6 岁小儿，并发症包括生长发育迟缓、肺动脉高压和肺心病、高血压、心律失常、充血性心力衰竭、婴儿猝死综合征、窒息性脑损伤、学习和认知问题、行为和心理问题、口腔和颅面部畸形、磨牙、梦游和夜惊、遗尿症、诱发哮喘等。

【诊断标准】 引自 2006 年中华医学会耳鼻咽喉科分会《儿童 OSAHS 的诊治指南》。

（一）诊断依据

1. 具备以下 2 项或 2 项以上的临床症状　① 睡眠中有响亮的鼾声；② 睡眠时窒息、憋气，频繁觉醒；③ 睡眠不解乏、白天疲倦、注意力难以集中。

2. 呼吸暂停低通气指数(AHI)　AHI 是指平均每小时睡眠中呼吸暂停＋低通气的次数。AHI≥5 次/小时。其中，① 呼吸暂停：是指睡眠过程中胸腹运动存在而口鼻气流停止，即气流较基线水平下降≥90％并持续时间≥5 秒，或持续时间≥2 个呼吸周期。② 低通气：是指睡眠过程中口鼻气流较基线水平降低≥50％并持续≥5 秒，或持续时间≥2 个呼吸周期，并伴动脉血氧饱和度(SaO_2)下降≥3％。

3. 多导睡眠图　① ≥1 岁儿童每小时阻塞性睡眠呼吸暂停次数(OAI)≥1 次，伴 SaO_2＜0.92。② 潮气末二氧化碳分压($PETCO_2$)＞53 mmHg，或＞60％的睡眠时间中 $PETCO_2$＞45 mmHg。③ 最低 SaO_2 ($MinSaO_2$)＜ 92％。

具备上述第 1 项，同时具备第 2 或第 3 项，可诊断儿童 OSAHS。

（二）分度诊断　引自 2006 年中华医学会耳鼻咽喉科分会《儿童 OSAHS 的诊治指南》，见表 7－10。

表 7－10　儿童 OSAHS 病情程度判断依据

病情程度	AHI(次/小时)	OAI(次/小时)	$MinSaO_2$
轻度	5～10	1～5	0.85～0.92
中度	10～20	5～10	0.75～0.85
重度	＞20	＞10	＜0.75

（三）Brouillette 分级诊断

1. 0 级　无打鼾，气道阻力正常。

2. Ⅰ级　有打鼾，气道阻力增加但无其他症状。

3. Ⅱ级　上气道阻塞综合征，有睡眠障碍，但无呼吸暂停、低通气或低氧血症。

4. Ⅲ级　有典型 OSAHS 症状，有呼吸暂停、低通气征、睡眠障碍，但无低氧血症。

5. Ⅳ级　有Ⅲ级症状和无低氧血症。

6. Ⅴ级　严重缺氧引起肺心病、心脏增大和充血性心力衰竭。

【治疗方案】　部分引自 2006 年中华医学会耳鼻咽喉科分会《儿童 OSAHS 的诊治指南》。

（一）治疗原则　早诊断、早治疗，采用以手术为主的综合治疗方法，解除上气道梗阻因素，预防和治疗并发症。

（二）非手术治疗

1. 体位治疗　调整睡眠姿势，宜取侧卧位，减轻舌根后坠，减轻呼吸暂停

症状。

2. 控制诱因 避免被动吸烟和其他环境污染物的刺激,防治扁桃体炎、鼻炎,避免饮酒,避免应用镇静剂安眠药。控制饮食,睡前勿饱食,肥胖者适量运动,减轻体重。

3. 药物治疗 目前药物所起作用有限。主要药物包括:① 减充血剂与抗过敏药:用于治疗变应性鼻炎,减低鼻阻力,参见"变应性鼻炎"一节。② 普罗替林:抗抑郁药,睡前服用 5～10 mg 用于症状较轻者,可减少呼吸暂停频率,减轻白天嗜睡及低氧血症。但可致心律失常、口干及尿潴留等,一般不宜应用。

4. 气道保持疗法 ① 鼾声治疗装置:适用于打鼾或伴有轻、中度症状的患者。② 舌治疗装置:舌保持器,将舌根向前牵引,使其与咽后壁分离,增加气道间隙,减轻或解除阻塞症状。本法用于成人,儿童耐受性差,不宜使用。③ 口腔矫治器:适用于不能耐受经鼻面罩持续正压通气(CPAP)及外科手术危险性较大、阻塞部位在下咽部的轻中度症状的患者。④ 鼻导管法:适合于病因为严重鼻腔填塞的患者。⑤ 鼻瓣扩张器:增加鼻通气量,减轻鼻腔负压,对于鼻源性病因的患者可明显减轻鼾声。

5. 经鼻持续正压通气(CPAP):即使用持续正压呼吸机进行治疗,适用于中重度患者、有手术禁忌证、腺样体扁桃体不大、腺样体扁桃体切除术后复发以及不希望手术者。也可作为手术前后的辅助治疗。禁忌证为反复发作的慢性鼻窦炎、中耳病变、肺部囊泡性病变。根据患者的不同需求可采用单水平持续正压呼吸机、双水平正压呼吸机或自动调压呼吸机。睡眠时通过密闭的面罩将正压空气送入气道,空气压力 5～15 cmH_2O。CPAP 的压力确定必须在睡眠实验室完成,并且需要定期调整。CPAP 治疗的主要问题是患者的耐受性,如能坚持应用,基本能取得较为确切的疗效。但长时间使用,可造成鼻腔干燥、鼻出血、鼻窦炎、中耳炎、头痛等。

(三) 手术治疗

外科治疗用于解除上气道存在的结构性狭窄和(或)降低上气道软组织塌陷性。根据阻塞部位和阻塞程度的不同,制定手术方案。可选择施行鼻部手术、咽部手术、舌部手术、下颌骨手术或气管切开或造瘘术,多部位阻塞可实施多层面手术。

1. 鼻部手术 如鼻中隔偏曲矫正术、鼻甲肥大的部分切除术及鼻息肉或肿瘤的切除术。下鼻甲肥大的患儿,在全麻手术的同时,可进行下鼻甲减融治疗。鼻部手术治疗本病通常需要联合其他手术。

2. 咽部手术

(1) 腺样体切除术和(或)扁桃体切除术:是治疗本病常见病因腺样体肥大、扁桃体肥大的手术。

(2) 腭垂腭咽成形术(UPPP):适合于阻塞平面在口咽部,黏膜组织肥厚致咽

腔狭小，腭垂肥大或过长，软腭过低过长，腭扁桃体肥大或腭部狭窄为主者。

(3) 激光腭垂腭成形术：应用 CO_2 激光刀沿软腭和腭垂边缘进行弧形切除。手术时间短、出血少、疼痛轻，但不切除腭扁桃体，对腭扁桃体肥大或重症者不适用。

(4) 腭咽成形术(PPP)：与 UPPP 术式上相似，将腭垂与松弛部分的软腭一起切除，保留部分腭垂。

3. 舌部手术　主要包括颏舌肌前移术、舌骨悬吊术、舌根悬吊固定术等，适用于病因为舌后会厌区气道有阻塞者。颏舌肌前移术通过改变颏舌肌在下颌骨附着点，提高肌张力；舌骨悬吊术是通过舌骨悬吊牵拉，改变附着舌骨软组织的张力；舌根悬吊固定术是通过铆在下颌骨内的钛钉，固定置于舌内的牵拉线，改善睡眠时舌后坠。上述手术通常需要联合 UPPP。

4. 上气道低温等离子打孔消融术　可硬化和减少软组织容积，需要在软腭、腭扁桃体、舌根等处进行消融治疗。包括鼻甲减容术、软腭减容术、舌根减容术、腭扁桃体减容术和腺样体消融术等。适用于打鼾和轻度症状患者。

5. 下颌骨前移术　正颌手术，通过颌骨截骨前移，牵拉附着于颌骨的软组织，扩大气道容积和改变肌张力。适用于颌骨畸形、CPAP 失败和上述其他手术无效的重症患者。

6. 气管切开术或造瘘术　用于重症患者伴严重低氧血症、导致昏迷、肺心病、心力衰竭或心律失常的患者及重症患者的术前和术后的辅助措施，以防止上气道阻塞、解除致命性窒息。

【疗效观察与随访】

1. 疗效评定　见表 7－11，引自 2006 年中华医学会耳鼻咽喉科分会《儿童 OSAHS 的诊治指南》。

表 7－11　儿童 OSAHS 疗效评定依据

疗效	AHI	$MinSaO_2$	临床症状
治愈	＜5 次/小时	＞0.90	基本消失
显效	降低≥50%	提高≥0.50	明显好转
有效	降低≥25%	提高≥0.25	减轻
无效	降低＜25%	提高＜ 0.25	无明显变化甚至加重

2. 随访　所有患者在最初治疗后应进行临床随访。① 近期随访：建议术后 6～8 周进行再次评估。此时上气道、心脏、中枢神经系统的重新塑造已经完成。② 远期随访：3～6 个月以上。要进行多导睡眠图的监测，也可行纤维喉镜或影像学检查，判断疗效，了解上气道狭窄改善情况。

3. 预后　由于本病患者发病机制及病理生理复杂、上气道阻塞部位不尽相同，预后的个体差异较大。须应用多种检测手段严格选择手术适应证，手术有效

率可望达到 80%。腺样体切除术和扁桃体切除术是治疗儿童患者最常用的治疗手段,术后缓解率 75%～100%。UPPP 或 PPP 手术远期有效率仅为 50%。手术与非手术的综合治疗有效率可达 90%～95%。UPPP 手术疗效与患者体重指数(BMI)有关,BMI 小的患者疗效好于 BMI 大的患者,肥胖患者远期疗效差的原因可能是软腭脂肪再度沉积所致。

【治疗经验与解析】

1. 在治疗的选择中要考虑病情分度。儿童患者的病情分度尚无标准。成人患者 AHI 5～10 次/小时为轻度,10～20 次/小时为中度,>20 次/小时为重度。美国胸科协会推荐的诊断标准为:儿童呼吸暂停或低通气不论时间长短,如果 AHI>1 次/小时,就认为是异常。国外有学者认为 AHI>10 次/小时对儿童来讲就是很严重的,AHI>5 次/小时在保守治疗无效时就考虑手术。

2. 腺样体扁桃体切除术是儿童 OSAHS 最常见的一线治疗方法,有效率达 90%。当腭扁桃体和腺样体都肥大时单纯腺样体或腭扁桃体切除术是不够的,疗效不能令人满意。另有研究显示,其他方面健康(如单纯鼾症)的腺样体、腭扁桃体肥大儿童,75%～100%的儿童在腺样体、腭扁桃体切除术后多道睡眠监测图会改善,同时伴随相应症状的消失。虽然肥胖儿童手术后的效果欠满意,但大多数肥胖儿童可通过腺样体扁桃体切除术得到有效治疗。腭垂腭咽成形术、气管切开术等治疗可能影响儿童的生长发育及生活质量,应用须非常慎重。

3. 有时候在<2 岁的婴幼儿中也会出现腺样体、腭扁桃体肥大,并且严重的本病患儿非常容易发展到肺动脉高压和心力衰竭,因为这些婴幼儿心肺功能尚不成熟。然而,在这些婴幼儿中行腭扁桃体切除术是有争议的,因为腭扁桃体被认为在儿童免疫功能的建立过程中起了相当的作用,尤其是对上呼吸道黏膜的免疫。国外有学者报道了对<3 岁的轻、中度本病患儿行腺样体＋单侧腭扁桃体切除术,术后阻塞症状立刻缓解,并且没有出现免疫问题。但部分病例复发,并且再次接受手术,可能的原因是腺样体、腭扁桃体再次增大。

(黄　群　吴升华)

第八章

循环系统疾病

第一节　房间隔缺损

房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)简称房缺，是由于胎儿周围环境因素(如病毒感染、接触放射线、药物影响、孕母患有代谢性疾病等)和遗传因素(如染色体突变)相互作用，引起房间隔某部位缺损的一种先天性心脏病。本病根据解剖部位的不同分为4种类型：① 第一孔型(原发孔型)缺损。② 第二孔型(继发孔型)缺损。③ 静脉窦型缺损。④ 冠状静脉窦型。卵圆孔未闭不引起两心房间的分流，一般在生后半年关闭，不属于先天性心脏病。

【诊断标准】

1. 胸骨左缘第2～3肋间可闻及2/6级左右喷射性柔和的收缩期杂音，可有肺动脉瓣区第二音(P_2)亢进、固定性分裂。胸骨左缘下段可闻及因三尖瓣相对狭窄而产生的舒张中期的轻度隆隆样杂音。

2. 二维超声心动图可见右心房和右心室内径增宽，房间隔连续中断。多普勒彩色血流显像可直接见到分流的位置、方向和测量分流的大小。

具备上述第1、2项可确诊本病。

【治疗方案】

(一) 一般治疗　注意营养与休息。心功能不全者低盐饮食。注意保护性隔离，避免受凉，防止呼吸道感染。

(二) 药物治疗　发生心功能不全时，应用洋地黄、利尿剂及扩血管药物等。参见“充血性心力衰竭”一节。对缺损本身内科治疗无效。

(三) 介入治疗　小型房间隔缺损，直径在0.5 cm以内，肺循环血流量为体循环血流量1倍以下，可暂不处理。继发孔型房间隔缺损的蘑菇伞(Amplatzer)封堵术的有关事项如下(引自2004年中华儿科杂志编辑委员会《先天性心脏病经导管介入治疗指南》)：

1. 适应证　① 年龄通常≥3岁。② 缺损直径≥5 mm，伴右心容量负荷增加，缺损直径≤36 mm的继发孔型左向右分流ASD。③ 缺损边缘至冠状静脉窦，上、下腔静脉及肺静脉的距离≥5 mm；至房室瓣≥7 mm。④ 房间隔的直径>所选用封堵伞左房侧的直径。⑤ 不合并必须外科手术的其他心脏畸形。

2. 禁忌证　① 原发孔型ASD及静脉窦型ASD。② 心内膜炎及出血性疾患。

③ 封堵器安置处有血栓存在，导管插入处有静脉血栓形成。④ 严重肺动脉高压导致右向左分流。⑤ 伴有与ASD无关的严重心肌疾患或瓣膜疾病。

3. 操作方法 ① 术前准备：相关化验检查，经胸或(和)食道超声心动图检查，心电图及X线胸片。术前1日口服阿司匹林，每日3～5 mg/kg。② 操作步骤：局麻或全麻下穿刺股静脉，行右心导管检查；静脉推注肝素100 U/kg。将0.035英寸(260 cm长)加硬导丝置于左上肺静脉内，沿该导丝送入测量球囊明确ASD的伸展直径后再更换输送鞘管于左房内。选择适宜的ASD封堵器经输送鞘管送至左房内，在透视及超声心动图监测下，先打开封堵器的左房侧伞，回撤至ASD的左房侧，然后固定输送导丝，继续回撤鞘管打开封堵器的右房侧伞。经透视及超声心动图下监测封堵器位置及形态达满意，且无残余分流时，可少许用力反复推拉输送鞘管，重复超声及透视，当封堵器固定不变时，可操纵旋转柄释放封堵器。撤出鞘管，压迫止血。

4. 疗效评价 根据多普勒左向右分流信号判定，无左向右分流信号为效果佳，直径<1 mm左向右分流信号为微量残余分流，直径1～2 mm为少量残余分流。

5. 术后处理 ① 置病床监护。② 术后肝素抗凝24小时。③ 口服阿司匹林，每日3～5 mg/kg，6个月。④ 应用抗生素。⑤ 术后24小时，1、3、6及12个月复查超声心动图、心电图及X线胸片。

6. 并发症 ① 心导管术的并发症。② 冠状动脉栓塞、脑栓塞、脑出血。③ 股动静脉瘘。④ 封堵器脱落。⑤ 心律失常。⑥ 头痛。⑦ 对封堵器过敏。⑧ 房室瓣穿孔反流。⑨ 心脏穿孔、心包填塞。⑩ 主动脉-右房瘘。

(四) 手术治疗 原发孔及其他类型房缺，或不符合上述介入治疗适应证的继发孔房缺，宜在2～6岁予以手术修补，伴肺动脉高压者应早期手术治疗。婴儿症状明显或并发心功能不全者，可早期手术。如晚期出现艾森曼格综合征则已失去手术治疗机会。重度肺动脉梗阻出现发绀者，为手术禁忌证。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容 对未手术治疗者应注意有无心力衰竭、反复肺炎等表现。房间隔缺损患儿并发感染性心内膜炎很少，常见的并发症为肺炎，至青年期可有气促和心悸，中年时期可合并心律失常，如过早搏动、阵发性心动过速、心房扑动、心房颤动、传导阻滞，以及肺动脉高压及心力衰竭。房室隔缺损(心内膜垫缺损)的临床表现比继发孔型缺损的表现早而重，可在婴儿期出现心力衰竭、肺动脉高压。

2. 随访 在手术治疗后1、3、6、12及24个月进行随访，进行体格检查，复查心电图、胸片、二维超声心动图或多普勒彩色血流显像。治疗后症状、体征消失，3～6个月后心电图、胸片及二维超声心动图等恢复正常，生长发育逐渐恢复正常。

3. 预后 本病一般预后良好。未治疗患儿平均可活到36～49岁，偶见婴儿期症状明显者，因早期心力衰竭及肺炎而死亡。个别病例于生后1年内有自然关

闭的可能。

【治疗经验与解析】

1. 原发孔缺损或心内膜垫缺损者，患儿临床症状较重，气急常较明显，易患呼吸道感染，尤其是肺部炎症，易并发充血性心力衰竭，多在6个月至1岁期间发生。因此，应积极控制炎症及心力衰竭并应尽早进行手术修补。此外，分流量大的房缺可在儿童期发生肺动脉高压，可注意使用血管紧张素转换酶抑制剂如卡托普利口服，每日0.5～1 mg/kg，分3次口服，以降低肺动脉压力，更应尽早手术治疗。

2. 近年来对房间隔缺损的介入治疗已广泛开展，尤其对直径＜3 cm继发孔房缺、年龄2岁以上者应选择介入治疗，成功率几乎100%，且创伤小，患者恢复快。

第二节　室间隔缺损

室间隔缺损（ventricular septal defect，VSD）简称室缺，是由于胎儿周围环境和遗传因素相互作用，引起室间隔某部位缺损的一种先天性心脏病。按缺损位置有以下4种类型：① 流入部：包括三尖瓣部缺损、肌部缺损；② 流出部：包括室上嵴上缺损（干下型）、室上嵴下缺损；③ 膜周部缺损；④ 肌小梁部。根据缺损的大小，又可分为：① 小型缺损（缺损直径＜0.5 cm），常见于肌部；② 中型缺损（缺损直径0.5～1.0 cm）；③ 大型缺损（缺损直径＞1.0 cm），常见于膜部。

【诊断标准】

1. 胸骨左缘第3～4肋间闻及3/6级以上粗糙的全收缩期杂音，向胸骨右缘及后背部传导，肺动脉瓣区第二音（P_2）增强。

2. 二维超声心动图可见左心房和左心室内径增宽，可直接探到缺损处。多普勒彩色血流显像可直接见到分流的位置、方向和区别分流的大小。

具备上述第1、2项可确诊本病。

【治疗方案】

（一）一般治疗　注意营养与休息，小型缺损不限制活动。喂养困难者少量多餐、减少活动量，心功能不全者低盐饮食。注意保护性隔离，避免受凉，防止呼吸道感染。

（二）药物治疗　婴儿期发生心功能不全时，应用洋地黄、利尿剂及扩血管药物等纠正。在进行小手术如拔牙时，应用抗生素预防感染性心内膜炎。对缺损本身内科治疗无效。

（三）手术治疗

1. 小型缺损　不一定需要手术治疗，可定期随访，有75%～80%的膜部室间隔缺损患儿在3岁内可自然闭合。注意防止感染性心内膜炎，可在学龄前期手术修补。

2. 中型缺损　手术指征：① 有症状者，在学龄前期在体外循环心内直视下进

行缺损修补术；② 室上嵴上缺损，易发生主动脉瓣脱垂，应在婴儿期手术。

3. 大型缺损　手术指征：① <6 个月的婴儿发生难以控制的心力衰竭，反复患肺炎和生长缓慢，应手术治疗；② 6 个月至 2 岁患儿，虽然心力衰竭被控制，但出现肺动脉高压，大于体循环动脉压的 1/2，应手术治疗；③ >2 岁患儿，肺循环量与体循环量之比>2∶1，应手术治疗。如出现艾森曼格综合征则已失去手术治疗机会。

（四）介入治疗　室间隔缺损的蘑菇伞封堵术的有关事项如下（引自 2004 年中华儿科杂志编辑委员会《先天性心脏病经导管介入治疗指南》）：

1. 适应证　① 膜周部 VSD：年龄通常≥3 岁；对心脏有血流动力学影响的单纯性 VSD；VSD 上缘距主动脉右冠瓣≥2 mm，无主动脉右冠瓣脱入 VSD 及主动脉瓣反流。② 肌部室缺：缺损通常≥5 mm。③ 外科手术后残余分流。④ 其他：心肌梗死或外伤后室缺虽非先天性，但其缺损仍可采用先心病 VSD 的封堵技术进行关闭术。

2. 禁忌证　① 活动性心内膜炎，心内有赘生物，或引起菌血症的其他感染。② 封堵器安置处有血栓存在，导管插入处有静脉血栓形成。③ 缺损解剖位置不良，封堵器放置后影响主动脉瓣或房室瓣功能。④ 重度肺动脉高压伴双向分流者。

3. 操作方法

（1）术前准备：① 心导管术前常规。② 术前体征、心电图、X 线胸片及超声心动图检查。③ 相关化验检查。④ 术前 1 日静脉注射抗生素一剂。术前 1 日口服阿司匹林，每日 3～5 mg/kg。

（2）常规诊断性导管术及超声心动图检查：① 左右心导管及心血管造影检查：局麻或全麻下做股静脉及股动脉插管，常规给予肝素 100 U/kg，先行右心导管检查，测量压力及血氧，检测肺动脉压力及 Qp/Qs。以猪尾巴导管经股动脉达主动脉及左室测压，左室长轴斜位造影，测量 VSD 大小及其距主动脉瓣的距离，随后做升主动脉造影观察有无主动脉瓣脱垂及反流。② 经胸超声（TrE）或经食道超声（TEE）检查：评价 VSD 的位置、大小、数目、邻近结构、与瓣膜的关系，膜部 VSD 需测缺损边缘距主动脉瓣的距离，膜部室隔瘤形成等。近心尖部肌部 VSD，周围解剖的检查有助于封堵器及途径的选择。

（3）封堵方法：

• 膜周部 VSD 封堵方法：目前最常用的为 Amplatzer 膜周部 VSD 封堵器及输送系统进行封堵术。① 建立动静脉轨道：通常应用右冠状动脉导管或其他导管经股动脉、主动脉至左室，经探查导管头端经 VSD 入右室，然后将 0.035 英寸（1 英寸=2.54 cm）的软头长交换导丝经导管插入右室并推送至肺动脉或上腔静脉，然后由股静脉经端孔导管插入圈套器，套住肺动脉或上腔静脉的导丝，由股静脉拉出，以建立股静脉-右房-右室-左室-股动脉轨道。② 由股静脉端沿轨道插入合适

的长鞘至右房与右冠导管相接(接吻式导管技术),将长鞘及扩张管一起沿导丝插至主动脉弓部,后撤长鞘内扩张管,然后缓缓回撤输送长鞘至左室流出道,由动脉端推送交换导丝及右冠导管达左室尖端,该时置左室内的长鞘头端则顺势指向心尖,然后动脉端换猪尾巴导管,插至左室,撤去交换导丝。③ 封堵器安放:选择合适大小的封堵器连接专用的输送导丝和递送导管,使封堵器维持在不对称位。然后经长鞘插入输送系统将封堵器送达长鞘末端,在 TEE/TIE 导引下结合 X 线透视,回撤长鞘使左盘释放并与室间隔相贴,确定位置良好后,封堵器腰部嵌入 VSD,后撤长鞘,释放右盘。在 TEE/TrE 监视下观察封堵器位置、有五分流和瓣膜反流,随后做左室造影确认位置是否恰当及分流情况,并做升主动脉造影观察有无主动脉瓣反流及主动脉瓣形态。④ 释放封堵器:在 X 线及超声检查效果满意后即可释放封堵器,撤去长鞘及导管后压迫止血。

• 肌部室间隔缺损封堵方法:① 建立经 VSD 的动静脉轨道:由于肌部 VSD 可位于室间隔中部或接近心尖,在技术上与膜部 VSD 堵塞术不尽相同。通常建立左股动脉-主动脉-左室-右室-右颈内静脉(或右股静脉)的轨道。② 封堵器的安置与释放:顺向途径:长鞘经颈内静脉(或股静脉)插入右室,经 VSD 达左室然后按常规安置封堵器;逆向途径:适用于当肌部 VSD 接近心尖,右室面肌小梁多或右室面缺损较小难以顺向途径插入者。

4. 疗效评价　封堵器安置后在 TTE/TEE 及左室造影下观察,效果良好:封堵器安置位置恰当,无或仅有微量或少量分流,无明显主动脉瓣及房室瓣反流。

5. 术后处理及随访　① 术后置病房监护,临床及心电图监测,24 小时内复查超声心动图,术后观察 5～7 日后情况良好,出院随访。② 手术后 24 小时肝素化,抗生素静脉应用 3 日。③ 术后口服阿司匹林每日 3～5 mg/kg,共 6 个月。④ 术后 1、3、6、12 个月随访,复查心电图、X 线胸片及超声心动图。

6. 并发症　① 心导管术并发症。② 心律失常:室性早搏、室性心动过速,束支传导阻滞及房室传导阻滞,后者可延迟发生。③ 封堵器脱落、栓塞。④ 主动脉或三尖瓣瓣膜反流。⑤ 残余分流。⑥ 溶血。⑦ 心脏及血管穿孔。⑧ 神经系统并发症:头痛、中风等。⑨ 局部血栓形成及周围血管栓塞。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　对未手术治疗者应注意有无心力衰竭、反复肺炎、感染性心内膜炎等表现。婴儿期心力衰竭控制后应用地高辛维持治疗。注意有无肺动脉高压的表现,如 P_2 增强、收缩期杂音减轻和缩短、心电图右心室肥厚等。对手术治疗者,观察手术后症状、体征尤其是杂音是否消失,3～6 个月后心电图、胸片及二维超声心动图等恢复正常,生长发育逐渐恢复正常。

2. 随访　介入治疗后 24 小时内需观察有无血尿出现,注意杂音是否消失、心律是否整齐、有无心律失常,注意穿刺侧的肢体血循环情况,以便尽早发现有无血管并发症的发生。需持续服用阿司匹林 3～6 个月,每日 3～5 mg/kg,以防血小板在堵闭器上过度凝集。并于介入治疗后 1、3、6、12 个月定期复查心电图、胸片及

二维超声心动图。

3. 预后 小型至中型室间隔缺损，一般预后良好，小型膜部和肌部的室间隔缺损均有自然闭合的可能，一般发生于3～5岁以下，尤其是1岁以内。一般对于1 cm以内的膜部室缺年龄在1岁以内的小婴儿，应每隔3～6个月随访1次，定期做二维超声心动图，观察室缺大小变化及有无肺动脉高压出现，只要不出现肺动脉高压，即可继续随访到3岁。大型缺损自然闭合的可能性较小。干下型室间隔缺损未见自然闭合者，且容易发生主动脉瓣脱垂。大型缺损的预后取决于肺循环的压力，一部分病例在婴儿期可因肺炎或心力衰竭而死亡，较大儿童可发展为艾森曼格综合征。约10%的患儿合并亚急性感染性心内膜炎。

【治疗经验与解析】

1. 分流量大的患儿自幼易患呼吸道感染，尤其是肺部炎症，而且易并发充血性心力衰竭，因此应积极控制炎症及心力衰竭。此外分流量大的室缺易发生肺动脉高压，应注意使用血管紧张素转换酶抑制剂如卡托普利，每日0.5～1 mg/kg口服，以降低肺动脉压力，同时应尽早手术治疗。

2. 对大型室缺及干下型室缺宜尽早行外科开胸手术修补，对小型、中型膜部室缺，且缺损周边有可附着的游离缘者年龄在3岁以上宜行介入手术治疗。目前已有多家医院开展该项介入治疗，且疗效满意，患者创伤小，恢复快。

第三节 动脉导管未闭

动脉导管未闭(patent ductus arteriosus，PDA)是由于早产儿动脉导管平滑肌发育不良、胎儿周围环境因素(如缺氧、病毒感染、接触放射线、药物影响、孕母患有代谢性疾病等)、遗传因素等作用，使生后动脉导管持续开放而引起的先天性心脏病。本病多见于早产儿，尤其是有呼吸窘迫综合征的早产儿，多见于女童。婴儿于生后3个月左右，动脉导管在解剖学上关闭。若持续开放，并产生左向右分流，即称为动脉导管未闭。根据动脉导管的类型分为3型，即管型、漏斗型、窗型。

【诊断标准】

1. 胸骨左缘第2～3肋间可闻及粗糙响亮的连续性机器样杂音，并触及震颤，心尖部有时可闻及轻度舒张早期杂音。

2. 二维超声心动图可见导管的位置和粗细。多普勒彩色血流显像可直接见到分流的方向和大小。

具备上述第1、2项可确诊本病。

【治疗方案】

(一) 一般治疗 注意营养与休息，喂养困难者少量多餐、减少活动量，心功能不全者低盐饮食。注意保护性隔离，避免受凉，防止呼吸道感染。

(二) 药物治疗

1. 吲哚美辛(消炎痛) 早产儿动脉导管未闭合并呼吸窘迫综合征和心力衰

竭者，生后 10 日内应用吲哚美辛以关闭动脉导管，一般初剂 0.2 mg/kg，经静脉滴注、胃管注入或保留灌肠给药，静脉注射效果比口服好，也可应用吲哚美辛栓剂塞肛。无效者可间隔 8～12 小时重复 1～2 次，剂量依年龄而异，如生后不到 48 小时，以后两剂各为 0.1 mg/kg；如为生后 2～7 日，以后两剂各为 0.2 mg/kg；如超过 1 周，以后两剂各为用 0.25～0.3 mg/kg；总共三剂，隔 12～24 小时，总剂量＜0.6 mg/kg。密切观察尿量，如尿量减少，给药需推迟或停止。注意出血倾向、黄疸与尿量，禁忌证为坏死性小肠炎、胃肠道或颅内等部位出血、黄疸（未结合胆红素＞171 μmol/L）、肾功能损害。

2. 其他　发生心功能不全时，应用洋地黄、利尿剂及扩血管药物等纠正。在进行小手术如拔牙时，应用抗生素预防感染性动脉内膜炎。

（三）介入治疗　动脉导管未闭的 Amplatzer 法及弹簧栓子法封堵术的有关事项如下（引自 2004 年中华儿科杂志编辑委员会《先天性心脏病经导管介入治疗指南》）：

1. 适应证

（1）Amplatzer 法：① 左向右分流不合并需外科手术的心脏畸形的 PDA；PDA 最窄直径≥2.0 mm；年龄通常≥6 个月，体重≥4 kg。② 外科术后残余分流。对于≥14 mm 的 PDA，其操作困难，成功率低，并发症多，应慎重。

（2）弹簧栓子法：① 左向右分流不合并需外科手术的心脏畸形的 PDA；在应用单个 Cook 栓子者，PDA 最窄直径≤2.0 mm；应用单个 pfm 栓子者，PDA 最窄直径≤3 mm。年龄通常≥6 个月，体重≥4 kg。② 外科术后残余分流。

2. 禁忌证

（1）Amplatzer 法：① 依赖 PDA 而生存的心脏畸形。② 严重肺动脉高压并已导致右向左分流。③ 败血症，封堵术前 1 个月内患有严重感染。

（2）弹簧栓子法：① 窗型 PDA。② 余同上。

3. 操作方法

（1）术前准备：① 心电图、X 线胸片、超声心动图。② 相关化验检查。

（2）诊断性心导管术：局麻或全麻下穿刺股静脉行右心导管检查；穿刺股动脉行降主动脉左侧位造影，测量 PDA 直径，了解其形态及位置。

（3）操作步骤

• Amplatzer 法：选择比所测 PDA 最窄直径大 2～4 mm 的封堵器（小儿可达 6 mm），将其安装于输送钢丝的顶端，透视下沿输送鞘管将其送至降主动脉。待封堵器的固定盘完全张开后，将输送鞘管及输送钢丝一起回撤至 PDA 的主动脉侧。然后固定输送钢丝，仅回撤输送鞘管至 PDA 的肺动脉侧，使封堵器的腰部完全卡于 PDA 内。10 分钟后重复主动脉弓降部造影，若证实封堵器位置合适、形状满意，无或仅有微-少量残余分流，且听诊无心脏杂音时，可操纵旋转柄将封堵器释放，重复右心导管检查，测左肺动脉-主肺动脉和升主动脉-降主动脉压。后撤出鞘

管压迫止血。

• 弹簧栓子法：① 经股静脉顺行法：穿刺股静脉插入端孔导管经 PDA 入降主动脉；选择适当直径的可控弹簧栓子经导管送入降主动脉，将 3～4 圈置于 PDA 的主动脉侧，1 圈置于 PDA 的肺动脉侧。10 分钟后重复主动脉弓降部造影，若证实封堵弹簧栓子的位置合适、形状满意、无残余分流时，可操纵旋转柄将弹簧栓子释放。重复右心导管检查后撤出鞘管压迫止血。② 经股动脉逆行法：穿刺股动脉插入端孔导管经 PDA 入主肺动脉；选择适当直径的可控弹簧栓子经导管送入肺动脉，将 3～4 圈置于 PDA 的肺动脉侧，其余儿圈置于 PDA 的主动脉侧。若弹簧栓子位置、形状满意后可操纵旋转柄将弹簧栓于释放。10 分钟后重复主动脉弓降部造影，成功后撤出导管，压迫止血。

4. 疗效评价　经主动脉弓降部造影观察，若封堵器或弹簧栓子位置恰当，无或仅有微量或少量残余分流为效果良好。

5. 术后处理　① 卧床。② 应用抗生素。③ 术后 24 小时，1、3、6 及 12 个月复查超声心动图、心电图及 X 线胸片。

6. 并发症　① 心导管检查及造影并发症。② 溶血。③ 封堵器脱落。④ 左肺动脉及降主动脉狭窄。

（四）手术治疗　手术结扎或切断导管即可治愈，宜于学龄前期施行，必要时任何年龄均可手术。有心力衰竭、肺动脉压力升高者应及早手术。合并感染性动脉内膜炎者，在感染控制后 3 个月即可手术治疗。并发肺动脉高压时，只要分流仍是由左向右，肺动脉压力低于主动脉压力，仍可手术治疗，手术后肺动脉压力可降至正常。如患儿出现下半身发绀，说明已进入晚期肺动脉高压，已失去手术机会。手术禁忌证：① 合并其他心脏畸形，且动脉导管起代偿作用，如法洛四联症；② 严重肺动脉高压而引起右向左分流。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　观察胸骨左缘的连续性机器样杂音、有无呼吸道感染、心力衰竭、肺动脉高压。如患儿出现不明原因长期发热，应考虑并发感染性动脉内膜炎可能，应做血培养和使用有效抗生素治疗。

2. 随访　手术或介入治疗后 1、3、6、12 个月定期复查心电图、胸片和二维超声心动图。

3. 预后　未治疗者的预后取决于动脉导管的粗细及分流量的大小。导管口径较细、分流量较小者预后良好，但也可并发亚急性细菌性动脉内膜炎。导管较粗，分流量较大者，婴儿期易罹患肺部感染及心力衰竭，是本病死亡的常见原因。若患儿能度过婴儿期，临床症状常逐渐好转，但后期终因严重肺动脉高压，出现反向分流，产生青紫和心力衰竭而于成人期死亡。

【治疗经验与解析】

1. 早产儿生后 10 日内使用吲哚美辛治疗，有效率各家报道不一，15%～

85%。用药时间晚(相当于胎龄36周以上)、体重<1 200 g的早产儿疗效差,有效者大多在用药12～24小时内左向右分流明显减少,心脏杂音减轻或消失,心衰改善。部分婴儿动脉导管重新开放,再用1次仍可成功。如内科治疗48～72小时心力衰竭仍未控制,应予手术结扎。吲哚美辛对肾脏的不良反应最为重要,所以用药的剂量要准确无误。

2. 生后8小时内吸氧可使血氧分压升高,可促进动脉导管关闭。而发生缺氧、窒息、呼吸窘迫综合征的新生儿,动脉导管不易关闭或关闭延迟,有时在关闭后因缺氧而重新开放。因此,防止新生儿缺氧、窒息是减少本病发生的措施。

3. 对新生儿时未诊治而在以后发现本病者,目前首选的治疗是介入治疗,仅有10%的患儿因种种原因需行外科手术治疗。

第四节　肺动脉狭窄

肺动脉狭窄(pulmonary stenosis)是由于胎儿周围环境因素、遗传因素等作用,造成肺动脉、肺动脉瓣、漏斗部发育异常而产生的先天性心脏病。本病按狭窄部位不同可分为肺动脉瓣狭窄(瓣膜型狭窄)、肺动脉瓣下狭窄(漏斗部型狭窄)、肺动脉瓣上狭窄(肺动脉干狭窄)、肺动脉分支狭窄和混合型狭窄,其中以肺动脉瓣狭窄最常见。根据肺动脉跨瓣压差分为4度:① 轻度狭窄:肺动脉跨瓣压差10～30 mmHg;② 中度狭窄:肺动脉跨瓣压差30～60 mmHg;③ 重度狭窄:肺动脉跨瓣压差60～100 mmHg;④ 极重度肺动脉狭窄:肺动脉跨瓣压差>100 mmHg。

【诊断标准】

1. 肺动脉瓣区触及收缩期震颤并听到响亮的喷射性全收缩期杂音,该杂音向颈部传导。P_2减轻甚至消失。

2. 二维超声心动图显示肺动脉瓣厚度、开启情况及狭窄后扩张,连续性多普勒彩色血流显像可评估狭窄部位及严重程度。心导管检测可根据肺动脉跨瓣压差进行分度。

具备上述第1、2项可确诊本病。

【治疗方案】

(一) 一般治疗　注意营养与休息,重度狭窄有发绀者吸氧,心功能不全者低盐饮食。

(二) 药物治疗　发生心功能不全时,应用利尿剂及扩血管药物等纠正之,慎用洋地黄。对疾病本身内科治疗无效。

(三) 介入治疗　轻度狭窄者可暂不治疗,随访观察。中度至重度的瓣膜型狭窄,首选应用经皮球囊肺动脉瓣成形术(PBPV),多数可以获得满意的疗效,即使在婴儿期亦可采用。极重度的狭窄不适于介入治疗。经皮球囊肺动脉瓣成形

术的有关事项如下(引自2004年中华儿科杂志编辑委员会《先天性心脏病经导管介入治疗指南》):

1. 适应证

(1) 明确适应证:典型肺动脉瓣狭窄,心输出量正常时经心导管检查跨肺动脉瓣压差>50 mmHg。最佳年龄2~4岁,其余各年龄均可进行。

(2) 相对适应证:① 典型肺动脉瓣狭窄,心电图示右室大,右室造影示肺动脉扩张、射流征存在,但经心导管检查跨肺动脉瓣压差35~50 mmHg者。② 重度新生儿肺动脉瓣狭窄。③ 重度肺动脉瓣狭窄伴心房水平右向左分流。④ 轻、中度发育不良型肺动脉瓣狭窄。⑤ 典型肺动脉瓣狭窄伴有动脉导管未闭或房间隔缺损等先心病,可同时进行介入治疗者。

(3) 非适应证:① 单纯性肺动脉瓣下漏斗部狭窄,但瓣膜正常者。② 重度发育不良型肺动脉瓣狭窄。③ 伴重度三尖瓣反流需外科处理者。

2. 操作方法

(1) 术前准备:① 术前需经体检、心电图、X线胸片及超声心动图检查,初步确定肺动脉瓣狭窄的类型及其严重程度。② 心导管术前常规准备。

(2) 诊断性心导管术:在进行PBPV前,首先行右心导管术及左侧位右室造影,以确定跨肺动脉瓣压差及瓣膜狭窄类型,并测量肺动脉瓣环直径作为选择球囊大小的依据。

(3) 球囊扩张术:全麻或局麻下行左右股静脉插管,并行股动脉插管(或无创法)观察动脉血压。球囊大小的选择:通常选择球囊/瓣环的比值为1.2~1.4,瓣膜狭窄严重者,其比值可偏小,瓣膜发育不良型肺动脉瓣狭窄者选择的球/瓣比值偏大。球囊长度:20 mm长的球囊适用于婴儿,30 mm长的球囊可适用于除婴儿外所有儿童。球囊导管插入前应用稀释对比剂扩张及吸瘪球囊数次,以检查球囊是否破损,并驱除空气。操作时根据病情可选用单球囊或双球囊扩张术。

• 单球囊瓣膜成形术:先以端孔导管或球囊端孔漂浮导管,经股静脉、下腔静脉、右心房、肺总动脉,通常至左肺动脉,最后到达肺小动脉,然后插入直头或弯头长度为220~260 cm导引钢丝至肺下叶动脉,撤去端孔导管,用扩张管扩大股静脉穿刺口,使球囊导管顺利插入。球囊扩张前如心率较慢,可使用阿托品静注以提高心率,小儿达100次/分以上。球囊插入后推送球囊导管至下腔静脉膈下部后,再次以稀释对比剂扩张球囊以检查球囊是否完好,无异常则推送导管至肺动脉瓣处。先以少量对比剂扩张球囊以观察球囊是否恰跨在瓣环中央,如果球囊已到位,则用1∶3稀释对比剂快速扩张球囊,随球囊腔内压力的增加,腰凹随之消失。球囊扩张时一旦球囊全部扩张,腰凹消失,即可吸瘪球囊。通常从开始扩张球囊至吸瘪球囊总时间<10秒。这样可减少由于右心室流出道血流中断时间过长而引起的并发症。通常反复扩张2~3次,有时1次的有效扩张即可达治疗目的。球囊扩张后重复右心导管检查,记录肺动脉至右室的连续压力曲线,测量跨瓣压差,并做左侧位右心室造影以观察球囊扩张后的效果及右心室漏斗部是否存在反应

性狭窄。

● 双球囊肺动脉瓣成形术：为了达到足够的球囊瓣/环比值，有些病例需做双球囊扩张术。通常采用的2个球囊直径的总和为肺动脉瓣环直径的1.5倍或略多。分别由左右股静脉进行穿刺插入球囊导管，方法同单球囊扩张术。选择两根直径和长度大致相同的球囊，使球囊导管处于同一水平，以稀释对比剂进行同步扩张，以球囊扩张时腰凹消失为度，方法同单球囊扩张。

3. 疗效评价　球囊扩张术后重复肺动脉与右室压力检测及右室侧位造影。如果术后肺动脉与右室（漏斗部）之间跨瓣压差≤25 mmHg，右室造影示肺动脉瓣狭窄已解除，为PBPV效果良好。一部分患者在PBPV后发现瓣口梗阻虽已解除，但由于发生反应性漏斗部狭窄，使右心室压力下降不满意，但连续曲线示肺动脉与漏斗部压差已解除，而漏斗部与右室入口之间存在压力阶差，表明PBPV术有效。反应性漏斗部狭窄通常在6个月内恢复。

4. 术后处理及随访　① 术后置病房观察，全麻患者观察至清醒，局部穿刺处压迫止血，重症及小婴儿需重症监护。必要时24小时内复查超声心动图。② PBPV术后伴右室流出道反应性狭窄者，给予β受体阻滞剂口服，通常3～6个月。③ 术后1、3、6及12个月行临床随访，复查心电图、X线胸片、超声心动图。

5. 并发症　PBPV虽为安全而有效的治疗肺动脉瓣狭窄的非开胸方法，但仍有5%左右的并发症，总死亡率<0.5%，多见于新生儿、小婴儿及重症病例。并发症除心导管术的并发症外，球囊加压扩张时一过性血压下降；心律失常包括心动过缓、传导阻滞、早搏及心动过速等；血管损伤；三尖瓣腱索损伤致三尖瓣关闭不全；心脏穿孔及心包填塞等。

（四）手术治疗　对瓣膜显著增厚，或漏斗部有狭窄者球囊导管扩张效果不佳时，宜选用在直视下手术解除狭窄。右心室压力>50 mmHg应进行手术。婴儿右心室压力150～200 mmHg者，为严重梗阻，应紧急手术。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　重度狭窄常早期发生心力衰竭，注意观察心率、呼吸，有无肝脏明显肿大、颈静脉怒张、下肢水肿、发绀等。应积极控制心衰，尽早手术治疗。

2. 随访　介入治疗或手术成功者症状减轻或消失，可参加正常劳动，心脏外形缩小，右心室肥厚减轻，但鲜有完全消失者。无论球囊扩张或手术进行瓣膜成形术，术后都应定期随访，注意有无再狭窄或关闭不全存在。

【治疗经验与解析】

1. 有些肺动脉狭窄者在儿童时无症状，在10多岁后发生疲倦、发绀、右心衰竭表现而病情急速恶化，主要原因是长期心肌缺氧而发生心肌纤维化所致，此时即使畸形矫正，手术后心功能仍差、预后不良。因此，对中、重度狭窄者，应尽早进行球囊扩张肺动脉瓣成形术，多数可以获得满意的疗效。经皮球囊扩张肺动脉瓣成形术可在任何年龄进行。

2. 由于肺动脉狭窄病变随年龄增长而加重，因此，对于轻度狭窄的患者应密切随访，一旦达到肺动脉跨瓣压差＞30 mmHg，即可选择进行经皮球囊扩张肺动脉瓣成形术，肺动脉跨瓣压差＞50 mmHg 时，即应尽早选择经皮球囊扩张肺动脉瓣成形术。极重度肺动脉狭窄、肺动脉漏斗部狭窄或合并其他畸形时宜选用外科手术治疗。

第五节　法洛四联症

法洛四联症(tetralogy of Fallot)是由于胎儿周围环境因素、遗传因素等作用，造成的一种常见的青紫型先天性心脏病。法洛四联症由以下 4 种畸形组成：① 肺动脉狭窄；② 室间隔缺损；③ 主动脉骑跨；④ 右心室肥厚。以上 4 种畸形中以肺动脉狭窄最重要，对患儿的病理生理和临床表现有重要影响。

【诊断标准】

1. 肺动脉狭窄轻的患儿可无发绀，多数出生后 3～6 个月内出现持续性青紫，可伴有蹲踞现象、杵状指(趾)。

2. 胸骨左缘第 2～4 肋间可闻及 2/6～3/6 级喷射性收缩杂音。P_2 减弱或消失，主动脉瓣区第二音增强。

3. 超声心动图见主动脉增宽且骑跨于室间隔之上，可见室间隔缺损，右心室内径增大，右心室肥厚，肺动脉狭窄。胸片见肺血减少，心影呈靴形。

4. 右心导管示右室压力增高，导管从肺动脉回抽到右室时出现压力阶差，右心室选择性造影可见左右心室同时显影，主动脉右移增宽且骑跨于室间隔之上，肺动脉变细。

具备上述第 1～3 项或第 1～4 项可确诊本病。

【治疗方案】

（一）一般治疗　注意营养与休息，少食多餐，平时应摄入足够的水分，如遇高热、呕吐、腹泻时，更须积极补液，以防诱发缺氧发作、脑栓塞发生。重度发绀者吸氧。注意保护性隔离，避免受凉，防止感染。

（二）药物治疗

1. 对症治疗　新生儿期应用前列腺素 E_1 维持动脉导管开放。静脉滴注前列腺素 E_1，每分钟 0.025～0.1 mg/kg，5～10 分钟好转后改为 1/10 量维持。发生感染性心内膜炎时及时应用敏感抗生素治疗。脑栓塞引起偏瘫时，可应用肝素治疗，每 4 小时静脉滴注肝素 100～150 U/kg，维持凝血时间 20～30 分钟，静脉滴注低分子右旋醣酐。有颅内压升高时应用地塞米松、甘露醇治疗。脑脓肿者应用易通过血脑屏障的敏感抗生素治疗，同时应手术治疗。忌用正性肌力药物。相对性贫血(Hb＜150 g/L)可应用铁剂治疗。

2. 缺氧发作治疗　出现缺氧发作即漏斗部痉挛时，轻者将患儿四肢向胸部屈

曲，呈胸膝位即可缓解；重者给予吸氧，皮下或肌内注射吗啡，每次0.1～0.2 mg/kg；缓慢静脉推注普萘洛尔（心得安），每次0.1 mg/kg，15分钟后可重复；静脉推注5%碳酸氢钠2～5 ml/kg，纠正酸中毒。也可静脉缓慢推注去氧肾上腺素（新福林），每次0.05～0.1 mg/kg，顽固者静脉滴注维持24小时，并间歇缓慢静脉推注使血压比正常高10～20 mmHg。药物治疗无效者需急诊手术。常有缺氧发作者，可长期口服普萘洛尔每日1～2 mg/kg，分3次口服，可以预防缺氧发作。注意去除缺氧发作的诱因如贫血、感染。

（三）手术治疗　大多数病例可手术治疗，决定根治手术与否，主要取决于左右肺动脉发育、左心室发育情况和冠状动脉情况。手术分两类如下：

1. 心内直视下根治术　轻者可在1岁后进行根治术。重者可在婴儿期进行根治术。手术术式包括经右心室上部小切口跨瓣环补片、经右心室修补室间隔缺损、经右心房或肺动脉疏通漏斗部或瓣膜狭窄。术后肺动脉分支狭窄可进行支架置入术或球囊扩张术。

2. 姑息手术即体肺循环分流术　对于肺血管发育情况差的患儿，可先进行分流手术，使缺氧现象有所改善，促进肺动脉及左心室发育，等待患儿成长至合适年龄再进行根治术。分流手术包括锁骨下动脉与肺动脉吻合术（Blalock-Taussig术）、中心分流术（改良 Brock 手术）、降主动脉与左肺动脉吻合术（Potts-Smithsh术）、升主动脉与右肺动脉吻合术（Waterston 术）和上腔静脉与左右肺动脉吻合术（Glenn 术）等。

【疗效观察与随访】

1. 并发症观察　本病常见的并发症为感染性心内膜炎、脑栓塞、脑脓肿、相对性贫血、出血倾向。对发热者或手术后发热者，应考虑感染性心内膜炎的可能，应进行血培养，注意心脏杂音变化与栓塞表现。未接受手术患儿如出现头痛、呕吐、肢体活动障碍，甚至发热时应考虑是否有脑栓塞或脑脓肿存在，应行头颅CT检查。

2. 术后并发症观察　术后复查床旁胸片、超声心电图，有胸腔积液应及时置管引流。体肺循环分流术后部分病例可发生吻合口阻塞，或吻合口过大而发生心力衰竭甚至肺水肿，也可并发感染性心内膜炎、肺动脉高压。心内直视下根治术后可出现早期心功能不全、心脏传导阻滞和残余左向右分流。根治术后每半年应用超声心动图、心动图进行中远期随访，可至20年以上，中远期并发症包括残余室间隔缺损、残余肺动脉或右心室流出道梗阻、右心室扩张、三尖瓣反流、主动脉瓣反流、肺动脉瓣反流、持续性房性或室性心律失常、左心室功能不全、右心室功能不全等。

3. 预后　本病手术预后情况与肺动脉发育直接相关，如肺动脉发育很差，早期出现严重发绀、气急者，预后较差。轻型和中型未治疗者一般平均寿命15岁，寿命最长30～40岁。有脑栓塞、脑脓肿并发症者预后不良。

【治疗经验与解析】

1. 未接受手术患儿如突然呼吸加快、加深，发绀加重，昏厥甚至抽搐时，应考虑是右室流出道处漏斗部肌肉痉挛，引起一过性肺动脉梗阻导致缺氧发作，首先应给予吗啡和(或)β受体阻滞剂，而不应考虑为心功能不全使用洋地黄制剂。同时应注意纠正酸中毒、补液降低血液黏稠度、纠正贫血等去除缺氧发作诱因。

2. 手术后疗效与左心室发育情况密切相关。心电图的 V_5、V_6 导联以 R 波为主提示左心室发育好，如以 rS 为主提示左心室发育不良。二维超声心动图左心室舒张末容积>30 ml/m² 体表面积提示左心室发育好。手术时年龄太大，心肌缺氧时间长，心肌纤维化，即使解剖畸形纠正，终因心肌收缩无力，导致心力衰竭而死亡，所以法洛四联症患者应尽早手术，一般主张在 1 岁左右最好，心内直视下根治术是最理想的手术。如患儿已 6～12 个月，不论青紫程度如何，如肺动脉足够大，无大血管畸形，均应进行该手术。

3. 近年来随着心脏外科、麻醉、灌注及围手术期处理技术的进步，本病的根治术已不受年龄、体重的限制，新生儿手术也可取得满意的近期疗效。根治术成功率 99.3%～100%，手术死亡率或早期死亡率 0.6%～2.4%。但是，中远期预后并不乐观，3 640 例随访 5.19～25.5 年的远期死亡率为 0～16.3%，平均 5%。主要是由于疏通右心室流出道、跨瓣环补片引起肺动脉瓣关闭不全，导致肺动脉瓣反流，重度者可引起右心室功能不全、室性心律失常、心源性猝死等。目前主张对于重度肺动脉瓣反流须进行肺动脉瓣置换术或经皮肺动脉瓣置换术，并且正在探讨预防肺动脉瓣反流的手术方式和新材料。

第六节　完全性大动脉换位

完全性大动脉换位(complete transposition of the great arteries)是由于胎儿周围环境因素、遗传因素等作用，导致胚胎期大动脉起始部发育异常的发绀型先天性心脏病。主要畸形为主动脉起源于右心室，肺动脉起源于左心室，体、肺循环各自独立。患儿依赖于两循环之间的交通而存活，这些交通可有动脉导管未闭(占 2/3)、室间隔缺损(占 1/2)、房间隔缺损、卵圆孔未闭。

【诊断标准】

1. 出生后 1 个月内即出现发绀，逐渐加重。早期出现心脏扩大及充血性心力衰竭。

2. 心脏杂音可有可无，合并动脉导管未闭者可在胸骨左缘第 2 肋间听到连续性杂音；合并室间隔缺损者可在胸骨左缘第 3～4 肋间听到全收缩期杂音。

3. 超声心动图示主动脉转到右前并出自右心室，而肺动脉转到左后并出自左心室；右心导管及右心室造影均显示主动脉及肺动脉的异常相通。

具备上述第 1～3 项可确诊本病。

【治疗方案】

（一）一般治疗　注意营养，少食多餐，重度发绀者吸氧。注意保护性隔离，避免受凉，防止感染。

（二）药物治疗　室间隔完整的大动脉转位者，出生后立即给予前列腺素 E_1 静脉滴注，每分钟 0.025～0.1 μg/kg，5～10 分钟好转后改为 1/10 量维持，以维持动脉导管开放。不良反应有发热、呼吸暂停、心动过缓、一过性血压下降和皮肤潮红。发生心功能不全时，应用洋地黄、利尿剂及扩血管药物等纠正。应用碳酸氢钠纠正酸中毒。

（三）手术治疗

1. 根治性手术

（1）解剖根治术：出生后 1 个月内施行解剖性根治术即大动脉转换术（Switch 手术，Jatene 手术），即将大动脉在根部截断后换位，使畸形得到根本矫正。

（2）生理纠正手术：即心房内转位术（Mustard 或 Senning 手术）。如无条件进行解剖纠正手术，可先用介入治疗，即经皮导管房间隔造口术（Rashkind 法），在门诊随访 8～12 个月然后进行心房内转位术，将腔静脉的回流血引入左心房，同时使肺静脉的血回流到右心室。

2. 姑息性治疗方法

（1）介入治疗：出生后青紫严重者，可先以球囊导管房间隔造口术（Rashkind 法）以使病情缓解，为手术争取时间。

（2）肺动脉环缩术：合并大型室间隔缺损者，可在 6 个月内进行此手术，预防心力衰竭和肺动脉高压引起的肺血管病变。

【疗效观察与随访】

1. 观察患儿出生后发绀情况，应用前列腺素后发绀有无减轻；注意有无酸中毒、低血糖、心力衰竭表现。观察介入治疗、房间隔改造术或早期行解剖性根治术的近期与远期疗效。

2. 本病如不及时治疗，30%死于出生后 1 周，90%死于 1 岁内。大多数患儿在生后 6～15 个月间死于缺氧或心力衰竭，洋地黄治疗心力衰竭虽可延长生命，但终不免死亡。合并房间隔或室间隔缺损者的预后较不合并者为佳，合并多条体、肺循环通道者，可度过婴儿期，有活至成人者。随着姑息手术和根治手术的发展，本病预后已有显著改善。

【治疗经验与解析】

1. 对出生后即能确诊的患儿，且二维超声心动图示室间隔完整者，应立即试给予前列腺素 E_1，以维持动脉导管开放，为施行解剖性根治术争夺机会。

2. 本病首选解剖性根治术，能保存左心室功能，远期效果好，无顽固性心律失常，故有条件者应尽量在生后 1 个月内进行解剖性根治术，但合并有明显的肺动脉瓣狭窄或瓣下狭窄则不能行根治术。

第七节　主动脉缩窄

主动脉缩窄(coarctation of the aorta)是由于动脉导管关闭时，主动脉背壁的导管纤维组织收缩牵拉而造成主动脉缩窄的无发绀型先天性心脏病。本病男性多于女性。根据缩窄部位与动脉导管的附连位置关系，可将本病分为：① 成人型：又称导管后缩窄型，常单独存在。缩窄部位前即头部、上肢供血多，血压升高，缩窄部位后降主动脉即下肢血量减少，而通过侧支循环完成。② 婴儿型：又称导管后缩窄型，多伴有其他心脏、大动脉畸形，初生时由动脉导管的右向左分流供应降主动脉血流。易发生心力衰竭，多在婴儿期死亡。

【诊断标准】

1. 临床表现　① 成人型：症状多出现于儿童期，头痛头昏，面部潮红，耳鸣，鼻出血。上肢血压升高，脉压大。下肢瘦小、无力、发冷、酸痛、麻木，下肢收缩压降低，舒张压升高，脉压小。心底部收缩期或连续性杂音。② 婴儿型：生后下肢脉搏微弱、青紫，上肢正常，如合并其他心脏畸形则全身发绀。婴儿早期呼吸困难、心力衰竭。

2. 影像学检查　二维超声心电图、心导管检查证实主动脉缩窄位置、形态和长度。

具备上述两项可确诊本病。

【治疗方案】

（一）一般治疗　注意营养，少食多餐，重度发绀者吸氧。注意保护性隔离，避免受凉，防止感染。上肢高血压者避免猛然用力。

（二）药物治疗

1. 改善体循环灌注　给予前列腺素 E_1 静脉滴注，每分钟 0.025～0.1 μg/kg，5～10 分钟好转后改为 1/10 量维持，以维持动脉导管开放，改善体循环灌注。

2. 并发症治疗　充血性心力衰竭见于婴儿型，应用洋地黄、利尿剂、吸氧等，参见“充血性心力衰竭”一节。高血压脑病治疗参见“高血压”一节。细菌性动脉内膜炎见于 10 岁以后，治疗参见“感染性心内膜炎”一节。主动脉破裂和脑溢血见于 20 岁以后，急诊手术治疗。

（三）介入治疗　主动脉缩窄球囊扩张术的有关事项如下(引自 2004 年中华儿科杂志编辑委员会《先天性心脏病经导管介入治疗指南》)：

1. 适应证

(1) 明确适应证：① 主动脉缩窄外科手术后再狭窄，经导管测压静态跨缩窄段收缩压差>20 mmHg。② 未经外科手术的局限性、隔膜型主动脉缩窄，通常年龄>7 个月，压力标准同上。

(2) 非适应证：峡部发育不良或长段型主动脉缩窄。

2. 操作方法

(1) 术前准备：① 临床检查：心电图、X线胸片、超声心动图、磁共振(必要时)，相关化验检查，配血备用(必要时)。② 内科治疗：伴有心功能不全或全身情况不良者，术前需对症处理。③ 心导管术前常规准备。

(2) 诊断性心导管术：先行常规右心导管术。股动脉插管后，递送导管至主动脉缩窄远端，用直头软导引钢丝越过缩窄段至主动脉弓部，然后使猪尾巴导管循导引钢丝上行经主动脉弓直至升主动脉，撤去导引钢丝，同时测缩窄段上下压力阶差。行升主动脉(左侧位)或左心室(长轴斜位)造影，确定主动脉缩窄部位、程度、范围及主动脉弓发育情况，测量主动脉缩窄段及邻近上、下部及主动脉横膈水平的直径。如果主动脉缩窄严重，则导管放置时间宜短，以免引起升主动脉射血受阻使缩窄段以上血压明显增高，需撤去导管，保留长导引钢丝于升主动脉或左心室内备用。

(3) 球囊血管成形术：球囊直径的选择有3种方法：① 一般球囊直径相当于缩窄部直径2.5～4倍；② 如无主动脉弓发育不良，选用球囊直径不大于缩窄段近端主动脉直径；③ 球囊直径不超过降主动脉横膈水平直径。根据需要可选择单球囊或双球囊进行球囊扩张。球囊长度通常为3～4 cm。将球囊导管循导丝推送，一旦球囊中央位于缩窄部，即以稀释对比剂快速扩张球囊，可见球囊中央出现腰凹征，直到腰凹消失。如此反复扩张球囊并调整上下位置2～5次，直至球囊扩张时不出现腰凹为止。术后撤出球囊导管，保持导丝在升主动脉内，循导丝插入猪尾巴造影导管至升主动脉，重复测缩窄部上下的压力及升主动脉造影，观察球囊扩张后的效果。

3. 疗效评价　符合以下条件为效果良好：① 跨缩窄段压差≤20 mmHg；② 球囊扩张后主动脉缩窄段直径较术前扩大30%以上；③ 术后跨缩窄段压差较术前下降>50%。

4. 并发症　除心导管术并发症外，可发生局部动脉并发症如出血、股动脉血栓形成、严重心律失常、主动脉破裂、扩张术后动脉瘤形成等。

(四) 手术治疗　主动脉缩窄修复术包括以下几种手术。术前准备包括：① 吸氧、强心利尿治疗，纠正心力衰竭。② 应用前列腺素E以扩张未闭的动脉导管，改善体循环灌注。③ 纠正水电解质、酸碱失衡。

1. 缩窄段切除、端端吻合术　适应证：① 合适的手术年龄为4～8岁。② 婴幼儿症状明显、内科治疗无效者亦须早期手术治疗。③ 缩窄病变局限，≤2.5 cm。

2. 缩窄段切除及人造血管移植术　适应证：① 缩窄范围长，切除后不能作端端吻合者。② 主动脉壁有退行形变，不适宜作端端吻合者。③ 手术中主动脉损伤难以修补者。

3. 主动脉缩窄补片成形术　适应证同缩窄段切除、端端吻合术。

4. 锁骨下动脉垂片成形术　适应证同缩窄段切除、端端吻合术，用于婴儿型。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容

(1) 介入治疗术后处理及随访:① 卧床,局部压迫止血。② 术后 1、3、6 及 12 个月随访,复查临床体征、心电图、X 线胸片及超声心动图,必要时做磁共振。

(2) 手术治疗后术后处理及随访:① 注意严密观察出血情况,如引流过多应立即开胸探查止血。② 术后出现反常高血压时应给予血管扩张药物降压,以减轻心脑负荷,避免发生心脑血管意外。强心利尿治疗,纠正心衰。③ 术后 1、3、6 及 12 个月随访,复查临床体征、心电图、X 线胸片及超声心动图,必要时做磁共振。

2. 预后 成人型患者的预后与主动脉缩窄程度和侧支循环的形成有关。缩窄轻者如不治疗一般可活至中年。缩窄重者 20 岁以后可有高血压脑病、脑血管意外、主动脉破裂、心力衰竭等并发症。婴儿型常合并室间隔缺损、房间隔缺损、二尖瓣畸形、大动脉转位、主动脉瓣畸形等,预后较差,多在早期死亡。

【治疗经验与解析】

1. 手术治疗如果年龄太小,术后随着主动脉的发育,可逐渐产生吻合口狭窄,需要再次手术。因此,手术年龄以 4～8 岁为宜,症状严重者可以提前手术。

2. 手术治疗后有 1/4 患者的高血压仍然持续多年,与手术年龄过迟有关。手术年龄早的患者术后血压恢复快。如果无再狭窄而血压不降,可应用降压药治疗。

3. 本病患者的主动脉缩窄后方的小动脉代偿性收缩,使下肢舒张压提高。下肢平均动脉压$>$50 mmHg 可维持正常肾脏灌注和功能。如果主动脉缩窄严重而下肢灌注少,平均动脉压$<$50 mmHg,则肾功能不全,产生尿毒症。在介入或手术治疗之前,虽有上肢高血压,但应慎用降压药,因为降压药使下肢平均动脉压减低,也可减少肾脏灌注和功能。

第八节 肺动脉高压

肺动脉高压(pulmonary artery hypertension)是指原因不明或因先天性心脏病或肺部疾病等,使静息状态下肺动脉压力超过正常的病理状态。按病因可分为特发性肺动脉高压和继发性肺动脉高压;按病理及血流动力学改变可分为动力型肺动脉高压和阻力型肺动脉高压;按肺动脉压力升高的程度可分为轻度、中度及重度肺动脉高压。

【诊断标准】

(一) 诊断依据

1. 常有先天性心脏病及慢性肺部疾病病史。动脉血氧饱和度$<$95%。

2. 疲乏、劳力性呼吸困难、活动后发绀及晕厥发作。P_2亢进,肺动脉瓣区可闻及收缩期杂音。

3. X线检查显示右心房、右心室扩大，肺动脉段突出，肺门“残根征”或“秃枝征”。

4. 心电图显示电轴右偏，P波高尖，右心室肥厚。

5. 超声心动图有特征性改变等，可基本做出诊断。

6. 右心导管检查测量肺动脉收缩压>30 mmHg，或平均压>25 mmHg。

具有上述第1～5项，可临床诊断为肺动脉高压，同时具有第6项可确诊。

（二）分度诊断

1. 轻度　肺动脉收缩压30～40 mmHg或肺动脉收缩压/主动脉收缩压（Pp/Ps）<0.45，肺血管阻力160～400达因·秒·厘米$^{-5}$。

2. 中度　肺动脉收缩压在40～70 mmHg或Pp/Ps 0.45～0.75，肺血管阻力400～1 000达因·秒·厘米$^{-5}$。

3. 重度　肺动脉收缩压>70 mmHg（9 kPa）或Pp/Ps>0.75，肺血管阻力>1 000达因·秒·厘米$^{-5}$。

（三）分型诊断

1. 动力型肺动脉高压　右心导管检查时，注入妥拉唑啉1 mg/kg，或静脉注射前列环素，或吸入NO，5～10分钟后肺动脉平均压力下降到40 mmHg以下或平均肺动脉压下降幅度超过10 mmHg，血氧升高，为动力型肺动脉高压。

2. 梗阻型肺动脉高压　右心导管检查时，注入妥拉唑啉1 mg/kg，或静脉注射前列环素，或吸入NO，5～10分钟后肺动脉压力无变化，血氧无升高，为梗阻型肺动脉高压。

【治疗方案】

（一）对症治疗

1. 吸氧　适用于肺动脉高压伴有低氧血症患儿，长期吸氧可逆转肺动脉高压。氧流量每分钟1～3升。

2. 合并症治疗　对合并右心功能不全的肺高压患者可应用利尿剂。对合并右心功能不全的肺高压患者可应用地高辛，每日5～10 μg/kg，分2次口服，1周左右达到饱和。如果病情较危重，可先用毛花苷C（西地兰），按饱和量<2岁0.03 mg/kg，>2岁0.04 mg/kg，先用1/2，余量分2次间隔6小时静脉缓慢推注，饱和后12小时再口服缓慢洋地黄化量的地高辛。同时应用利尿剂与上述血管扩张剂。对重度右心衰竭（心功能Ⅳ级）和急性右心衰竭患者应用多巴胺，起始剂量为每分钟3～5 μg/kg，可逐渐加量到每分钟8～10 μg/kg。肺动脉高压形成与血小板激活和血栓形成相关，使用抗凝治疗可改变肺动脉高压的自然病程，阿司匹林每日5 mg/kg顿服。

3. 新生儿持续性肺动脉高压（PPHN）治疗　参见“新生儿持续性肺动脉高压”一节。快频率机械通气和应用碳酸氢钠以碱化血液，或吸入氧化亚氮（NO）、高频震荡通气可降低肺动脉高压。一般不主张应用血管扩张剂治疗。

（二）血管扩张剂治疗

1. 前列腺素 E_1　每分钟 0.02 μg/ kg 静脉滴注维持，如无效可逐渐增至每分钟 0.05 μg/kg 维持。

2. 前列环素　吸入伊洛前列素，每次 5～20 μg，每日 6 次。长期应用该药，可降低肺动脉压力和肺血管阻力，提高运动耐量，改善生活质量。静脉滴注开始剂量为每分钟 0.02 μg/kg，在 4～12 小时内逐渐增加到 0.06 μg/kg，并维持，可用3～4 日。

3. 波生坦　为内皮素受体拮抗剂，主要适用于特发性肺动脉高压及结缔组织病相关肺动脉高压。该药疗效明显，安全性好，可以降低肺阻力，增加心输出量，改善患者运动耐量。

4. 卡托普利　每日 0.5～2 mg/kg，分 2～3 次口服，该药有快速、温和的肺血管扩张作用，长期用药肺血管阻力持续下降，对肺动脉高压有效，但有直立性低血压、白细胞减少、咳嗽、肾功能损害等不良反应，应密切观察。

5. 酚妥拉明　α 受体阻滞药，每分钟 2.5～5 μg/kg 静脉滴注维持。该药可使体循环压力下降，应同时加用多巴胺或多巴酚丁胺，每分钟 5～10 μg/kg 静脉滴注维持。

6. 西地那非　国内已试用该药。

7. NO 吸入治疗　先用 5×10^{-6}（5 ppm），如疗效不好可逐渐增至（10～20）$\times10^{-6}$（10～20 ppm），可在 4 小时后降为（5～6）$\times10^{-6}$（5～6 ppm）维持；一般持续 24 小时，也可以用数日或更长时间。精氨酸是合成 NO 的底物，补充 L-精氨酸能增加 NO 的合成，降低肺动脉压，是一种辅助性治疗。

（三）手术治疗

1. 原发病治疗　如房间隔缺损、室间隔缺损、动脉导管未闭需手术治疗，二尖瓣狭窄的患者需行二尖瓣分离术。腺样体肥大者可进行腺样体切除术。重度肺动脉高压内科治疗无效者，可进行房间隔造口术。

2. 心肺移植　适用于特发性肺动脉高压晚期及先天性心脏病发生艾森曼格综合征的患儿。

【疗效观察与随访】

1. 治疗中观察患儿疲乏、劳力性呼吸困难、发绀及晕厥情况有无好转，血氧饱和度有无升高。右心衰竭者观察右心衰竭体征，如肝大、水肿、颈静脉怒张、肝颈反流征有无改善。

2. 原发性肺动脉高压预后差，有时发生猝死，也可能在心导管检查过程中突然死亡。多数患儿发生右心功能不全，极少数患儿可能自行缓解。继发性肺动脉高压与原发病有关，如能及早明确诊断原发病，积极治疗原发病则预后较好；如由先天性心脏病所致重型肺动脉高压，发生艾森曼格综合征时预后不良，患儿多死于难治性右心衰竭；如能在早期，动力型轻、中度肺动脉高压时及时手术治疗，则

多数可恢复正常。如形成梗阻型肺动脉高压则不易手术。

【治疗经验与解析】 治疗肺动脉高压应用卡托普利，虽可引起体循环压力下降，但可增加心脏排血量而弥补了体循环扩张引起的血压下降，因此长期服用较安全。单独应用酚妥拉明可引起体循环压力下降，有时甚至可增加右向左分流，应慎用，或与多巴胺或多巴酚丁胺合用。前列环素、前列腺素 E(凯时)、西地那非(万艾可，伟哥)已用于降低肺动脉高压，疗效较好。但特发性肺动脉高压预后不良。

（孔　霞　吴升华）

第九节　病毒性心肌炎

病毒性心肌炎(viral myocarditis)是由于病毒侵犯心肌，引起心肌细胞变性、坏死和间质炎症从而导致不同程度的心功能障碍和全身症状的病毒感染性疾病。引起心肌炎的病毒中以柯萨奇病毒 B 组最常见，其次为柯萨奇病毒 A 组，其他有埃可病毒、脊髓灰质炎病毒、腺病毒、肝炎病毒、流感和副流感病毒、麻疹病毒、单纯疱疹病毒及流行性腮腺炎病毒等。在疾病早期，病毒及其毒素可经血液循环直接侵犯心肌细胞产生变化，此外还有变态反应或自身免疫参与。

【诊断标准】 引自 2000 年中华医学会儿科学分会心血管学组《病毒性心肌炎诊断标准》。

（一）临床诊断依据

1. 心功能不全、心源性休克或心脑综合征。

2. 心脏扩大(X 线、超声心动图检查具有表现之一)。

3. 心电图改变出现以 R 波为主的 2 个或 2 个以上主要导联(Ⅰ、Ⅱ、aVF、V_5)的 ST－T 改变，持续 4 日以上伴动态变化，窦房传导阻滞、房室传导阻滞、完全性右或左束支传导阻滞，成联律、多形、多源、成对或并行性早搏，非房室结及房室折返引起的异位性心动过速，低电压(新生儿除外)及异常 Q 波。

4. 血清肌酸激酶同工酶(CK－MB)或心肌肌钙蛋白(CTnI 或 CTnT)增高。

（二）病原学诊断依据

1. 确诊指标　从患儿心内膜、心肌、心包(活检、病理)或心包穿刺液检查，发现以下情况之一者可确诊心肌炎由病毒引起：① 分离到病毒。② 用病毒核酸探针查到病毒核酸。③ 特异性病毒抗体阳性。

2. 参考依据　有以下情况之一者结合临床表现可考虑心肌炎由病毒引起：① 从患儿粪便、咽拭子或血液中分离到病毒，且恢复期血清同型抗体滴度较第一份血清升高或降低 4 倍以上。② 病程早期患儿血液中特异性病毒 IgM 抗体阳性。③ 用病毒核酸探针从患儿血液中查到病毒核酸。

（三）确诊依据

1. 具备上述临床诊断依据中两项，可临床诊断为心肌炎。发病同时或发病前1～3周有病毒感染的证据支持诊断。

2. 同时具备上述病原学确诊诊断依据之一，可确诊为病毒性心肌炎；具备病原学参考依据之一，可临床诊断为病毒性心肌炎。

3. 凡不具备上述确诊依据者，应给予必要的治疗和随诊，根据病情变化，确诊或排除心肌炎。

4. 应排除风湿性心肌炎、中毒性心肌炎、先天性心脏病、结缔组织病以及代谢性疾病的心肌损害、甲状腺功能亢进症、原发性心肌病、原发性心内膜弹力纤维增生症、先天性房室传导阻滞、心脏自主神经功能异常、β受体功能亢进症及药物引起的心电图改变。

（四）分期诊断

1. 急性期　新发病，症状及检查的阳性发现明显且多变，一般病程在半年以内。

2. 迁延期　临床症状反复出现，客观检查指标迁延不愈，病程多在半年以上。

3. 慢性期　进行性心脏增大，反复心力衰竭或心律失常，病情时轻时重，病程在1年以上。

【治疗方案】

（一）一般治疗　急性期至少应卧床休息3～4周，有心功能不全或心脏扩大者卧床休息3～6个月，以减轻心脏负荷及减少心肌耗氧量。恢复期仍应限制活动，待病情好转或心脏缩小后再缓慢增加活动量。

（二）药物治疗

1. 大剂量维生素C　一般患者可静脉滴注，每次100～200 mg/kg，每日1次，疗程3～4周；重症病例缓慢静脉推注，每次100～200 mg/kg，溶于葡萄糖溶液20～50 ml中，每日1次；抢救心源性休克时，第1日可用3～4次。

2. 营养心肌药物　磷酸肌酸钠，每次0.5～1 g静脉滴注，每日1次。果糖二磷酸钠剂量为每日100～250 mg/kg，每日1次静脉滴注，静注速度每分钟10 ml，疗程2周。果糖二磷酸钠口服液，每次10～20 ml，每日3次口服。也可应用能量合剂，三磷腺苷20 mg、辅酶A 50～100 U、10%氯化钾6～8 ml、胰岛素4～6 U联合静脉滴注，每日1次。辅酶 Q_{10} 每日1 mg/kg，分2次口服，连用3个月以上。也可用其他营养心肌的药物，如丹参、黄芪、维生素E等。

3. 免疫球蛋白　用于重症急性患者，2 g/kg，单剂在24小时中缓慢静脉滴注。心力衰竭者慎用，并注意心力衰竭症状是否恶化，以及有无过敏反应。

4. 糖皮质激素　轻症者多不主张应用。应用指征为心源性休克、严重心律失常及心力衰竭经洋地黄等治疗未能控制者。对于急重抢救病例可采用大剂量，如

地塞米松每日 0.5～0.6 mg/kg,或甲泼尼龙每日 10～30 mg/kg,静脉滴注,连用 3 日。病情稳定后改用泼尼松,每日 1.5～2 mg/kg,2～3 周后症状缓解后逐渐减量,至 8 周左右减至每日 0.3 mg/kg,维持至 16～20 周,再减量至 24 周停药。对反复发作或病情迁延者,可考虑较长期的泼尼松治疗,疗程不少于半年。

5. 心源性休克治疗　除吸氧、镇静、糖皮质激素、大剂量维生素 C 等上述治疗外,及时应用血管活性药物,如多巴胺或多巴酚丁胺,静脉滴注速度每分钟 5～7.5 μg/kg,根据血压调整速度,病情稳定后逐渐减量停药。严重心动过缓、房室传导阻滞应用阿托品无效,且不能立即安装起搏器者,可用异丙肾上腺素,每分钟0.1～0.5 μg/kg静脉滴注,注意室性心律失常。心率增快时用强心药物米力农,负荷量为 50 μg/kg,10 分钟缓慢静脉推注,然后给予维持量,每分钟 0.25～0.75 μg/kg静脉滴注。参见“心源性休克”一节。

6. 心力衰竭治疗　心肌炎患者对洋地黄耐受性差,易出现中毒而发生心律失常,一般心衰不重、发展不快者用地高辛口服,用饱和量的 2/3 量即可,可每日口服维持。重症者先用毛花苷 C,用饱和量的 1/2～2/3 量即可,可加用利尿剂和血管活性药物。根据病情改用地高辛口服维持,烦躁不安者给予苯巴比妥、地西泮(安定)等镇静剂。参见“充血性心力衰竭”一节。

7. 其他　可应用调节细胞免疫功能的药物,如干扰素、胸腺素、转移因子等。并发严重心律失常的治疗参见相应的章节。

【疗效观察与随访】

1. 治疗中观察自觉症状、心音、心率、血压、呼吸等变化,注意心律失常、心力衰竭、心源性休克表现的改善情况。治疗有效者自觉症状减轻或消失,病情稳定,心功能逐渐恢复正常,血清酶、CTnI 逐渐恢复正常,心电图改变逐渐消失,其中窦性心动过速、S－T 段及 T 波改变恢复最快。扩大的心脏亦逐渐恢复正常。观察过程中轻症者随访 1 年仍正常者为基本治愈,重症者病情可迁延数年。少数心肌炎可发展演变为扩张型心肌病。

2. 部分患者经上述治疗后心肌炎症基本消失,但仍留有早搏,其中以室性早搏最常见,对这种早搏一般不需用抗心律失常药控制,以防产生恶性心律失常,除非频发并影响心功能时才考虑慎用抗心律失常药物控制。

【治疗经验与解析】

1. 本病尚无特殊治疗。急性期必须卧床休息。对轻症病例除治疗原发病外,可加用大剂量维生素 C、磷酸肌酸钠、果糖二磷酸钠或能量合剂及丹参、维生素 E、辅酶 Q_{10} 等营养心肌的药物。对重症病例应加用糖皮质激素,必要时可加用硫唑嘌呤,每日 2 mg/kg,分 2 次口服。如患儿突然出现心源性休克、心脏扩大等改变应考虑为重型或暴发型心肌炎,应积极进行抢救,以免延误时机失去抢救机会。心肌炎患者至少治疗和随访 1 年以上,以免反复。

2. 本病一般不需使用抗心律失常药物。根据临床随访观察,单源性室性早搏如联律间期固定,Q－T 间期不延长,早搏后不伴 ST－T 改变,多在 2～5 年内自行

消失，不需使用抗心律失常药物，但应定期进行 24 小时动态心电图及二维超声心动图检查以了解有无恶性心律失常出现及心脏大小、心功能情况。如为多形性室性早搏，早搏成对出现，有 R on T 现象，伴 Q－T 间期延长，活动后早搏增多，易诱发室性心动过速、心室颤动，应及时使用抗心律失常药物，防止猝死。

第十节 心内膜弹力纤维增生症

心内膜弹力纤维增生症（endocardial fibroelastosis）又称心内膜硬化症，是多种因素引起的以心内膜下弹力纤维及胶原纤维增生为主要病理改变、以心力衰竭为主要表现的婴儿心肌疾病。本病多于 1 岁以内发病。根据发病原因可分为两类：① 原发性：病因尚未明确，部分病例可能由病毒性心肌炎发展而来，少数与遗传有关，无明显瓣膜损害和其他先天性心脏畸形。② 继发性：继发于有左心梗阻的先天性心脏病，如主动脉瓣闭锁或狭窄、左心发育不良综合征等。根据临床表现可分为暴发型、急性型与慢性型。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 1 岁以内婴儿突然出现心力衰竭、心源性休克或反复发生心力衰竭。心脏多无明显杂音。

2. X 线检查心脏扩大以左心室为主，透视下心脏搏动减弱。

3. 心电图表现为左心室肥厚，或 V_5、V_6 导联 T 波倒置。

4. 超声心动图表现为左心室扩大，心内膜回声增粗，收缩功能降低。

5. 心内膜心肌活检证实心内膜弹力纤维增生症。

具有上述第 1～4 项，排除病毒性心肌炎、心包积液等，可临床诊断本病；同时具有第 5 项可病理学确诊。

（二）分型诊断

1. 暴发型　多见于 6 个月以内的婴儿。起病急骤，心力衰竭进展迅速，部分出现心源性休克，多于数小时内死亡。

2. 急性型　多见于 6 个月以内的婴儿，起病较快，心力衰竭日渐加重，多伴发支气管肺炎、脑血栓等，如不治疗 2～3 周死于心力衰竭。

3. 慢性型　多见于 6 个月以上的婴儿，心力衰竭起病较快但进展缓慢，治疗后可缓解，可反复发作，病程迁延数月至数年。生长发育落后。

【治疗方案】

（一）一般治疗　注意冷暖及喂养，以免呼吸道感染导致心力衰竭加重病情。

（二）药物治疗

1. 控制心力衰竭　吸氧，急性心力衰竭需静脉推注毛花苷 C（西地兰），快速

洋地黄化。对危重病例静脉滴注多巴胺或多巴酚丁胺,每分钟 5～8 μg/kg。静脉滴注糖皮质激素如氢化可的松或地塞米松。静脉推注呋塞米(速尿)每次 1 mg/kg。心力衰竭控制后,改为长期服用地高辛维持量,可达 2～3 年或数年以上,至心脏回缩至正常,过早停药可导致病情恶化。药物剂量与用法参见"充血性心力衰竭"一节。在使用洋地黄制剂的基础上加卡托普利(开搏通)长期口服,每日 1 mg/kg,对改善心功能及扩大心脏的恢复有一定效果。

2. 控制肺部感染　对有肺部感染者宜用抗生素控制肺部感染。

3. 免疫抑制剂　本病发病机制可能与免疫功能失调有关,可应用免疫抑制剂治疗,主要用泼尼松治疗,剂量为每日 1.5 mg/kg,服用 8 周后逐渐减量,每隔 2 周减 1.25～2.5 mg,至每日 0.25～5 mg 作为维持量,服至心电图正常,X 线胸片心脏接近正常,逐渐停药,疗程 1～1.5 年。

(三)手术治疗　合并二尖瓣关闭不全者应做瓣膜换置术,术后心功能可改善。如果患者心脏重度扩大,射血分数严重降低及药物治疗反应差,考虑进行心脏移植术。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察心率、呼吸、肺部湿啰音、心力衰竭表现、血压、神志反应等。治疗有效者症状减轻,患儿一般情况改善,心率降至正常范围,肺部湿啰音消失,肝脏较前缩小,说明心力衰竭已被控制,此时应改用地高辛维持,此类患儿预后较好,可获临床痊愈。如患儿出现多汗、面色苍白、烦躁等现象,应注意心律有无改变,如出现早搏,应考虑有无地高辛过量,如有条件,应检测地高辛血药浓度。经洋地黄治疗后,心力衰竭能得到有效的控制,临床症状逐渐消失,X 线、心电图恢复正常为好转。可出院门诊随访,定期复查心电图、胸片、二维超声心动图,继用地高辛维持 1～2 年方可停药。

2. 预后　本病预后较差,尤其是对洋地黄治疗反应差者病死率达 20%～25%。发病年龄较大,对洋地黄治疗反应好的,预后较好,可获临床痊愈。心脏指数和射血分数明显下降者,预后不良,多于 2 岁内死亡。

【治疗经验与解析】

1. 本病治疗主要是应用洋地黄类药物控制心力衰竭,治疗须长期维持,过早停药可导致病情恶化。同时,地高辛剂量应随患儿体重增加而调整。严格掌握停药指征,须符合下列三项:① 临床症状体征消失;② 心脏大小恢复正常;③ 心电图 T 波转为直立后 1～2 年。

2. 呼吸道感染可诱发心力衰竭或使之加重,如患儿呼吸道感染时应及时收住院治疗观察,积极控制感染。

第十一节　过早搏动

过早搏动(premature contraction)亦称期前收缩,简称早搏,是由心脏异位兴

奋灶发出冲动而引起的心律失常。按异位兴奋灶的起源部位可分为房性早搏、房室交界性早搏和室性早搏，其中以室性早搏最多见，其次为房性早搏。过早搏动的病因有以下4类：① 无明显器质性心脏病：精神刺激，紧张，焦虑及疲劳等；② 器质性心脏病：心肌炎，先天性心脏病，各类型心肌病，心脏瓣膜病，充血性心力衰竭等；③ 心外原因：洋地黄中毒，缺氧，酸中毒，电解质紊乱，麻醉，感染，药物及毒物中毒等；④ 心脏医疗行为：心导管检查、心脏手术等。

【诊断标准】　引自2001年中国生物医学工程学会心脏起搏和电生理分会儿科学组《小儿过早搏动(期前收缩)的诊断治疗建议》。

（一）房性早搏心电图诊断标准

1. 期前出现的P波，形态与窦性不同。

2. 多数房早的P-R间期长于窦性P-R间期，QRS形态正常。

3. 房早可未下传到心室，特征为异位P波过早发生，可重叠于T波上，其后无QRS波。

4. 房性早搏后多为不完全代偿间期。

（二）交界性早搏心电图诊断标准

1. 期前出现的P波可表现为　① 逆行P波出现在QRS群之前，Ⅱ、Ⅲ、aVF导联P波倒置，aVR导联P波直立，P-R间期＜0.10秒；② 逆行P波出现在QRS波之后，其R-P间期＜0.20秒；③ QRS波群前后均无P波。

2. 交界性早搏后多伴有完全代偿间期。

（三）室性早搏心电图诊断标准

1. 期前出现的QRS波群，期前无相关P波。

2. 期前出现的QRS波群形态宽大错综，QRS波间期多＞0.10秒，QRS波主波方向与T波相反。

3. 室早后多伴有完全代偿间期。

4. 室早有时可为插入性、二联律、三联律，成对连发的室早或并行心律。

（四）病理性早搏

1. 心电图上QRS波形态宽大畸形特别明显，其时限可＞0.16秒。

2. 早搏频发(≥10次/分)。

3. 心电图上在同一导联其形态多变，呈多源性或多形性，多呈二联律、三联律或四联律。

4. 联律间期不等或甚短或并行心律性早搏。

5. 有时提前出现的QRS波起始于T波上，此称R on T现象，可致室性心动过速或心室颤动。

6. 早搏后常继以ST段或T波的改变。

7. 有QRS波低电压或几种类型的早搏同时存在。

8. 早搏伴 Q－T 间期延长或 P－R 间期改变。

9. 早搏多起源于左心室，QRS 波呈右束支传导阻滞图形。

【治疗方案】 主要引自 2001 年中国生物医学工程学会心脏起搏和电生理分会儿科学组《小儿过早搏动(期前收缩)的诊断治疗建议》。

（一）一般治疗 生活规律，睡眠充足，避免剧烈运动和精神紧张。对早搏患儿应进行全面检查，尽可能明确病因，然后给予相应处理，治疗原发病。

（二）药物治疗

1. 室上性(房性及交界性)早搏 首先去除引起早搏的原发病和诱因。对无症状性室上性早搏，包括短阵房速，不需要治疗。室上性早搏出现不能耐受的症状，或者引起阵发性室上性心动过速，应考虑药物治疗。药物选择口服普罗帕酮、莫雷西嗪(乙吗噻嗪)或 β 受体阻断剂。

治疗可选用以下药物之一：① 普罗帕酮(心律平)，用于心功能正常者，体重＜15 kg 每日 10～20 mg/kg，分 3 次口服，体重＞15 kg 每日 7～15 mg/kg，分 3 次口服。② 莫雷西嗪，每日 6～12 mg/kg，分 3 次口服。③ 美托洛尔(倍他乐克)，适用于活动、情绪激动或窦性心律增加时易发的早搏。每日 1～5 mg/kg，分 2 次口服。④ 普萘洛尔，用于频发室上性期前收缩有室上性心动过速倾向者，每日 1～4 mg/kg，分 3 次口服。⑤ 胺碘酮，用于上述药物无效的难治性或发生血流动力学障碍者，每日 10～15 mg/kg，分 3 次口服。⑥ 上述药物疗效不佳者，亦可选用维罗帕米(异搏定)，每日 3～5 mg/kg，分 3 次口服。也可口服地高辛的维持量(参见“充血性心力衰竭”一节)，或地高辛与美托洛尔联合用药。

2. 室性早搏 通过心电图、Holter 监测(24 h 动态心电图监测)、超声心动图和胸部 X 线等检查，结合临床了解是否伴有与早搏相关的器质性心脏病，注意勿仅以早搏作为器质性心脏病(如心肌炎)的诊断根据。特别强调注重去除造成早搏的诱因，治疗基础心脏病。抗心律失常药物治疗室性早搏的适应证和药物选择如下。

(1) 无需药物治疗：① 无症状良性室性早搏(单纯性室早)，一般指无器质性心脏病，室早为单源性、偶发性者；② 左室假腱索所致室早。

(2) 不主张药物治疗：无器质性心脏病，无血流动力学改变的室早。但具有难以接受的自觉症状者或复杂性室早有发展成严重心律失常倾向时，可考虑药物治疗。

(3) 可以药物治疗：① 无器质性心脏病的频发或复杂性室早导致血流动力学改变；② 有预后意义的室性心律失常：先天性心脏病术后室早，急性心肌炎伴有多种类型早搏，心肺复苏后或持续性室速复律后的室早，先天性或获得性长 QT 综合征伴室早，扩张型或肥厚型心肌病合并室早，二尖瓣脱垂合并室早，洋地黄所致频发及复杂性室早。

(4) 必须治疗：恶性室性心律失常。

（5）药物选择：伴有难以接受的自觉症状的良性室早或有发展成严重心律失常倾向者，可考虑选用普罗帕酮（心律平）、β受体阻断剂或美西律。用药目的是暂时缓解症状，以利患者逐渐适应和耐受，不必长期服用。对洋地黄所致频发或复杂性室早及先天性心脏病术后发生的室早，可选苯妥英钠或美西律。对其他有预后意义的室性心律失常，可选用β受体阻断剂，亦可谨慎选用胺碘酮。恶性室性心律失常选用静脉注射利多卡因或胺碘酮。临床资料提示，联合应用胺碘酮和β受体阻断剂可提高疗效，降低病死率。

治疗可选用以下药物之一：① 普罗帕酮，体重＜15 kg 每日 10～20 mg/kg，分 3 次口服；体重＞15 kg 每日 7～15 mg/kg，分 3 次口服。② 美托洛尔，每日 1～2 mg/kg，分 2 次口服。长 Q－T 间期综合征发生的室早需长期服较大剂量的美托洛尔，并避免用延长 Q－T 间期的药物如胺碘酮、奎尼丁等。③ 美西律（慢心律），每日 10～15 mg/kg，分 3 次口服。④ 胺碘酮，每日 10～15 mg/kg，10～14 日后减为每日 3～6 mg/kg 维持。⑤ 莫雷西嗪，每日 6～12 mg/kg，分 3 次口服。⑥ 苯妥英钠，多用于洋地黄中毒者，除停用洋地黄外，首选苯妥英钠，每次 3～5 mg/kg，每日 3 次口服；轻者同时口服氯化钾每日 75～100 mg/kg；重者静脉滴注 0.3%氯化钾，每小时 30～40 mg/kg，总量＜150 mg/kg，合并房室传导阻滞时忌用静脉给钾。心脏手术后发生的室早也可用苯妥英钠。⑦ 利多卡因：每次 1～2 mg/kg静脉缓慢推注，必要时 30～100 分钟后重复，总量＜5 mg/kg，有效后以每分钟20～40 μg/kg静脉滴注维持。窦房及完全房室传导阻滞者忌用。⑧ 普萘洛尔（心得安），可用于二尖瓣脱垂综合征或长 Q－T 间期综合征，每日 1～4 mg/kg，分 3 次口服。⑨ 阿替洛尔（氨酰心安），可用于扩张型或肥厚型心肌病或右心发育不良，每日1～2 mg/kg，分 3 次口服。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗后定期检查心电图。对某些需加用抗心律失常药物的病毒性心肌炎患儿，在加用抗心律失常药物后，早搏常明显减少或消失，患儿自觉症状减轻，但有的患儿在停用抗心律失常药物后早搏会再次出现。如用抗心律失常药应注意药物有无其他不良反应。

2. 随访　对于功能性早搏，不需治疗，可定期随访进行心电图检查，注意早搏频率、性质有无改变。对病毒性心肌炎，在有效控制心肌炎的同时，早搏常自行消失，一般不需加用抗心律失常药。避免感冒，以免诱发或加重心肌炎病情。功能性早搏是指：① 偶发性早搏＜10 次/分；② 心电图除有早搏外，无其他异常；③ 早搏多起源于左心室，QRS 波呈左束支传导阻滞图形。

【治疗经验与解析】

1. 早搏大多不需治疗，若早搏次数不多，无自觉症状者可不必用药。健康新生儿和早产儿多见各种早搏，常在生后数日内自行消失，可暂不给药，定期随访观察。部分在体检时发现的功能性早搏患儿，早搏虽频发，但各种检查未发现有器质性心脏病，早搏可持续多年，虽未经治疗，不少患儿期前收缩最终消失。而少数

患儿虽接受多种抗心律失常药物治疗，但大多数效果不明显，个别患儿可因抗心律失常药物导致严重心律失常。有的早搏虽属病理性早搏，如为单源性且<10次/分，患儿又无明显症状时，也可暂不给药，先行观察。若有肯定病因，如病毒性心肌炎，先天性心脏病、电解质紊乱、药物中毒等，则治疗原发病。

2. 许多小儿在上呼吸道感染时可并发早搏，有时甚至呈二联律、三联律，但心肌酶谱正常，心功能正常，X线胸片心影不增大，不符合病毒性心肌炎的诊断标准，在上呼吸道感染痊愈后早搏大多消失，亦有少数长期持续者，预后大多良好。

3. 抗心律失常药物的使用原则是先用一种药，如无效再换另一种。应用时注意禁忌证，大部分药物如普萘洛尔、普罗帕酮、美西律、胺碘酮、莫雷西嗪、维拉帕米、奎尼丁、利多卡因等在严重房室传导阻滞、病态窦房结综合征、心力衰竭、休克时禁用。抗心律失常药物有增加死亡率的危险。对有心功能不全的患儿尤其需谨慎。因此，在用药过程中需密切随访，监测其效果及可能产生的不良反应。

第十二节　阵发性室上性心动过速

阵发性室上性心动过速(paroxysmal supraventricular tachycardia)简称室上速，主要是由心房或房室交界处异位兴奋灶释放冲动通过折返机制所产生的快速心律失常。可发生于任何年龄，但初次发作多见于1岁以内的婴儿，有反复发作倾向，是对药物反应良好的儿科急症之一，若发作持续24小时以上易致心力衰竭。该心律失常多发生于无器质性心脏病的小儿，可由疲劳、精神紧张、过度换气、呼吸道感染等诱发，但也见于器质性心脏病的患儿，以及心脏手术时和手术后、心导管检查等。

【诊断标准】

1. 临床表现　心动过速突发突止。发作时患儿突然出现面色苍白、烦躁不安、口唇发绀、呼吸急促；儿童心率>160次/分，婴儿心率>230次/分，心音强弱一致，心律绝对规则。每次发作时持续数秒、数分或数小时，然后突然终止。

2. 心电图表现

(1) P-R间期绝对匀齐，心室率婴儿250～325次/分，儿童160～200次/分。

(2) QRS波形态同窦性，若伴有室内差异性传导则呈右束支阻滞型，若为逆传型旁路折返则呈预激综合征图形。

(3) P波较小，常与前一心动的T波重叠，无法分辨。若P波出现，房性心动过速P-R间期>0.10秒，交界性心动过速P波呈逆行性，P_{II}、P_{III}、PavF倒置，PavR直立，P′-R间期<0.10秒。

(4) 发作时间较久者ST-T波可呈缺血型改变，发作终止后仍可持续1～2周。

【治疗方案】

(一) 非药物治疗　用于无器质性心脏病、无心力衰竭者。按以下顺序

选用。

1. 刺激咽部　以压舌板或手指刺激患儿咽部，使之产生恶心、呕吐。

2. 屏气法　用于较大儿童，让患儿深吸气后屏气 10～20 秒。

3. 压迫颈动脉窦法　用于年长儿。患者仰卧，头略后仰、侧颈。在下颌角水平触到右侧颈动脉搏动后，用大拇指向颈椎横突方向压迫，以按摩为主，每次 10～20 秒，一旦转律，立即停止；如无效，再试压左侧，禁忌两侧同时压迫。

4. 潜水反射法　可提高迷走神经张力。用 4～5℃的冰水浸湿的毛巾敷患儿面部，每次 10～15 秒，隔 3～5 分钟可重复再用，一般不超过 3 次，此法适用于新生儿、小婴儿。对年长儿可令其吸气后屏气，再将面部浸入 5℃冷水中，未终止者可停数分钟后重复 1 次。

（二）药物治疗　非药物治疗方法无效时，或当即有效很快复发，可选用下列 1 种药物治疗。静脉用药的同时监测心电图，转复后改为静脉滴注或口服维持疗效。对反复发作或并发严重心功能障碍者，终止发作后继续长期口服药物预防复发，常用地高辛、普萘洛尔或普罗帕酮维持量 6～12 个月。

1. 普罗帕酮(心律平)　平均复律时间 8 分钟，转复率平均 89%。剂量为每次 1～1.5 mg/kg，溶于 10 ml 葡萄糖溶液 10 ml 中，静脉缓慢推注 10 分钟。无效者可于 20～30 分钟后重复 1～2 次，不超过 3 次。转复后可改为口服，剂量每次 5 mg/kg，每 6～8 小时 1 次。有心力衰竭、房室传导阻滞者禁用。

2. 三磷腺苷(ATP)　平均复律时间 20 秒。有房室传导阻滞及窦房结功能不全者慎用。首剂 0.1 mg/kg，加入>5 ml 的生理盐水中 5 秒内迅速静脉推注，首次最大剂量 6 mg。如无效在 2～3 分钟后应用第 2 剂，0.2 mg/kg，最大剂量 12 mg。需监测心电图。不良反应有面部潮红、呼吸急促、胸闷、四肢麻木、恶心呕吐、头晕头痛、窦性心动过缓、窦性停搏、房室传导阻滞等，多持续数秒钟消失。若心动过缓、窦性停搏不消失，可用氨茶碱解救，剂量 5～6 mg/kg，静脉推注。忌与维拉帕米、普萘洛尔合用。

3. 洋地黄类药物　平均复律时间 2 小时，转复率平均 70%。用于发作>24 小时、病情较重或合并心力衰竭者。禁忌证：① 室性心动过速或洋地黄中毒引起的室上性心动过速者；② 逆传型房室折返性心动过速。低血钾、心肌炎、伴房室传导阻滞者慎用。一般采用快速饱和法。毛花苷 C(西地兰)负荷量和地高辛静脉用药负荷量参见“充血性心力衰竭”一节。均先以半量静脉推注，余量每 4～6 小时后分 2 次静脉推注。12 小时内完成饱和量。对反复发作或并发心力衰竭者，发作终止后可口服地高辛维持量 6～12 个月。

4. β_1受体阻滞剂　可用于预激综合征或自律性室上性心动过速。可用普萘洛尔，平均复律时间 5 分钟，静脉注射剂量为每次 0.05～0.15 mg/kg，缓慢注射时间 5～10 分钟。必要时每 6～8 小时重复 1 次，总量<3 mg。转复后改口服，每日 1～4 mg/kg，分 3 次服。也可应用美托洛尔，0.05～0.1 mg/kg 缓慢注射 5～10 分



钟。5 分钟后可重复使用，总量为 1.5 mg/kg。转复后改为口服，每日 1.5～5 mg/kg，分 2 次口服。重度房室传导阻滞，伴有哮喘症及心力衰竭者禁用。

5. 维拉帕米(异搏定)　剂量为每次 0.1～0.2 mg/kg，静脉滴注或缓慢静脉推注，每分钟不超过 1 mg，每次最大量<3 mg。必要时可间隔 15～20 分钟重复给予，但不应超过 3 次，总剂量<15 mg。有心力衰竭、低血压、逆传型房室折返性心动过速、新生儿和 3 个月以下的婴儿禁用。

6. 胺碘酮　主要用于顽固性病例，尤其是用于普罗帕酮(心律平)治疗无效者或疗效较差者，或用于伴预激综合征者。每次 2.5～5 mg/kg，用 5%的葡萄糖稀释后静脉推注 10～20 分钟，转复后改维持量每日 10～15 mg/kg；或每分钟 5～10 μg/kg静脉滴注，注意避光；或改维持量口服，每日 3～5 mg/kg，分 2 次口服。不宜用于伴低血钾、快慢综合征者，注意甲亢或甲减、心动过缓、低血压、肺间质纤维化等不良反应。

7. 升压药物　用于伴有低血压者，因增加心脏后负荷，需慎用。去氧肾上腺素(新福林)每次 0.01～0.1 mg/kg，加生理盐水 10 ml 缓慢静脉推注；或应用甲氧明(美速克新命)，每次 0.05～0.1 mg/kg 加生理盐水 10 ml 缓慢静脉推注，如血压较用药前上升 1 倍或发作终止，立即停用。

（三）其他治疗

1. 电学治疗　对药物疗效不佳者可考虑用同步直流电击复律，或食管心房调搏治疗。

2. 射频消融术或手术治疗　对发作频繁、药物治疗无效或不能耐受药物治疗者，对于逆转型房室折返型，年龄>5 岁者，可经射频消融术或外科手术治疗，达到根治的目的。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中同时应采用心电监护仪及时监测心电图是否恢复正常，并观察有无其他心律失常出现，即出现药物所致心律失常。观察心率、血压改变，有无心力衰竭表现。对预激综合征患者如发作频繁，发作时心率很快，发作时间较长或临床症状较重者，可考虑服用普罗帕酮或普萘洛尔预防复发，可持续用半年至 1 年。部分患儿随年龄增长而自愈。

2. 更换治疗　如治疗效果不理想，应注意导致室上速的原因，改用确切药物治疗。对反复发作年长儿而且确诊为房室旁道折返所致，可进行射频消融术治疗。1 岁以内房室旁道介导的室上速不伴器质性心脏病的患者，有极大自愈可能。大于 5 岁反复发作者可选择射频导管消融术，但因部分患儿随年龄增长而自愈，且术中患儿较长时间暴露于 X 线照射下对小儿损伤较大，故应慎重选择治疗的适应证。

【治疗经验与解析】

1. 年长儿发生阵发性室上性心动过速时，可先用刺激迷走神经张力的方法。

先刺激咽部，如无效再压迫颈动脉窦、冰水毛巾敷面。可用降温用的冰枕、冰袋中的冰化成水。屏气方法常因患儿不能坚持屏气 10 秒而无效。婴幼儿用刺激迷走神经张力的方法常无效。儿童如用压迫眼球的方法应注意压力不宜过大。

2. 应用药物治疗，年长儿首选普罗帕酮（心律平），起效快，平均复律时间 8 分钟，有效率达 89%，安全有效。如无效可选用三磷腺苷，起效快，平均复律时间 20 秒，有效率 85%～90%。在静脉推注 ATP 时速度一定要快，争取在 3～5 秒内注入，因速度慢时反而易导致心律失常，注射部位宜在上肢或近心脏的血管内注射。对于婴幼儿，或合并心力衰竭时首选洋地黄制剂，如无效可同时合用 β_1 受体阻滞剂。

3. 在遇到心动过速时一定要注意 QRS 波形态及发作前 QRS 波形态，如不能排除旁道顺传引起室上速者，则最好不要用洋地黄和维拉帕米。如 QRS 波形态为预激图形，则禁用洋地黄、维拉帕米。

第十三节　阵发性室性心动过速

阵发性室性心动过速（paroxysmal ventricular tachycardia）简称室速，是由心室异位兴奋灶快速释放冲动所产生的以连续发生 3 个或 3 个以上的室性期前收缩为特征的快速心律失常。室速可导致严重的心排血量不足，也可为室颤的前奏。多发生于器质性心脏病如心肌炎、扩张型心肌病、先天性心脏病、婴儿心肌浦肯野细胞瘤等，也见于心脏手术、心导管检查、药物中毒、抗心律失常药的作用、酸中毒、感染、缺氧、低血钾等电解质紊乱等患儿。也见于正常心脏儿童，此类室速称为特发性室性心动过速。

【诊断标准】

1. 临床表现　起病快，在原有心脏病的基础上突然烦躁、心悸、气促、胸闷、头晕，严重者可引起心力衰竭、心源性脑缺血综合征（阿-斯综合征），甚至猝死。心率 150～250 次/分，婴儿可达 300 次/分，稍有心律不齐，第一心音强弱不等。

2. 心电图表现　① QRS 波畸形宽大，时间＞0.10 秒，T 波与 QRS 波主波方向相反。② 心室率 150～250 次/分，R－R 间期略不齐。③ 房室分离即窦性 P 波频率较 QRS 波为慢，P 波与 QRS 波之间无固定关系。④ 可出现心室夺获及室性融合波。

【治疗方案】

（一）一般治疗　立即卧床休息，吸氧。去除室速的诱因，积极治疗原发病。

（二）无血流动力学障碍的治疗　血流动力学障碍是指室性心动过速伴有低血压、休克、心力衰竭、晕厥者。无血流动力学障碍者选用以下 1 种药物复律。

1. 利多卡因　为首选药物。剂量为 1 mg/kg 缓慢静脉推注，必要时可每 10～15分钟重复，总量不超过 5 mg/kg。复律后，以每分钟 20～50 μg/kg 静脉滴

注维持。该药剂量过大能引起惊厥、传导阻滞等毒性反应，少数患者对此药有过敏现象。

2. 普罗帕酮　1～2 mg/kg 溶于 5%葡萄糖 10 ml 静脉推注，数分钟起作用，必要时 20 分钟可再用。复律后以每分钟 5～10 μg/kg 静脉滴注维持。有心功能不全者联合应用地高辛。

3. 苯妥英钠　对洋地黄中毒引起的室性心动过速首选该药。对先心发生的室速疗效好。2～4 mg/kg 溶于生理盐水 20 ml 缓慢静脉推注，一次量不宜超过 150 mg。无效者，隔 15 分钟重复一次，直至有效或总量达 15 mg/kg 为止。复律后改为口服，每日 3～5 mg/kg，分 3 次。该药为强碱性，不可溢出静脉外。

4. 胺碘酮　对先心发生的室速疗效好。2.5～5 mg/kg 加入 5%葡萄糖溶液 20 ml 静脉推注。可重复 2～3 次。

5. β受体阻滞剂　美托洛尔 0.05～0.1 mg/kg 缓慢注射 5～10 分钟。5 分钟后可重复使用，总量为 1.5 mg/kg。有效后改为口服，每日 1.5～5 mg/kg，分 2 次口服。普萘洛尔每次 0.05～0.15 mg/kg.，缓慢注射时间 5～10 分钟，总量＜3 mg。对长 Q－T 间期延长综合征并发的尖端扭转型室速或二尖瓣脱垂引起的室性心律失常的效果好。

6. 硫酸镁　用于尖端扭转型室速。硫酸镁剂量为 25～50 mg/kg，5 分钟缓慢静脉注射。

7. 异丙肾上腺素　用于长 Q－T 间期延长综合征引起心动过缓而并发的尖端扭转型室速。0.5～1 mg 溶于 5%葡萄糖 200 ml 静脉滴注，每分钟 0.1～0.25 μg/kg。也可应用阿托品提高心率。

8. 维拉帕米(异搏定)　剂量为每次 0.1～0.3 mg/kg，静脉滴注或缓慢静脉推注，每分钟不超过 1 mg，最大量＜5 mg。对特发性室速疗效好。

（三）有血流动力学障碍的治疗

1. 体外同步直流电击复律　为首选，双相波电击除颤 2 J/kg 同步电击，无效时隔 20～30 分钟重复电击，不宜超过 3 次。洋地黄中毒者禁用。复律后继之以利多卡因维持，每分钟 20～50 μg/kg 静脉滴注。无电击复律条件时，在纠正血流动力学障碍的同时，应用利多卡因或上述其他药物复律。

2. 其他　凡药物治疗无效而又不宜电转复的室性心动过速，可采用股静脉插管右心室起搏治疗，超速抑制法终止室性心动过速。对顽固性或曾有致命发作的患儿可采用射频导管消融治疗或手术治疗。必要时也可采用植入式心内复律除颤器(ICD)治疗。

（四）预防复发　肥厚性心肌病患者服用普萘洛尔或维拉帕米可预防室性心律失常。心肌炎、扩张性心肌病和缺血性心肌病可服用普罗帕酮、胺碘酮预防复发。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中进行心电监护，观察心电图改变，注意有无心力衰竭表

现。一般病例在应用药物治疗后室性心动过速可迅速被控制，患者症状改善。如治疗不当或对所选用药物反应不敏感时患儿症状加重，可引起心力衰竭、心脑综合征，甚至猝死。

2. 预后 本病的预后比室上性心动过速严重，取决于基础心脏病的严重程度，同时有心脏病存在者病死率可达50%以上，原先无心脏病者可发展为心室颤动，甚至死亡。新生儿室性心动过速与窒息、感染、母亲用药有关，消除病因多可自行恢复，预后较好。婴儿心肌浦肯野细胞瘤或右心室发育不良伴发的室性心动过速内科治疗无效，需手术治疗。

【治疗经验与解析】

1. 有时难以区分室性心动过速与室上性心动过速伴室内差异性传导。室性心动过速用刺激迷走神经方法无效。在做心电图的准备期间可试行按压眼球或按压颈动脉窦，如发作立即停止，更证明是室上性心动过速伴室内差异性传导而不是室性心动过速。在难以区分室性心动过速与室上性心动过速伴室内差异性传导时可选择普罗帕酮静脉推注，两者均有效。

2. 由于室速可使心排出量急剧下降，并随时有发展为室颤的危险，属致命性心律失常，必须立即治疗，迅速终止发作。应首选利多卡因静脉推注。如控制不理想，应分析其原因，有无血流动力学障碍，改用其他药物或同步直流电复律。对已控制的室性心动过速患儿，应注意改用静脉滴注或口服药物维持。并适当给予心肌营养药物，以助恢复。

第十四节 房室传导阻滞

房室传导阻滞(atrioventricular conduction block)是由于房室传导系统某部位的不应期异常延长，致使激动传导延缓或部分甚至全部不能下传所发生缓慢性心律失常。按其阻滞程度不同，在心电图上分3度：Ⅰ度房室传导阻滞：全部激动能下传到心室，但速度减慢；Ⅱ度房室传导阻滞：部分激动不能下传到心室；Ⅲ度房室传导阻滞：全部激动不能达到心室，又称完全性房室传导阻滞。常见的病因有：① 先天性：母亲患系统性红斑狼疮等结缔组织疾病，房间隔或室间隔缺损，先天性长Q-T综合征；② 获得性：病毒性或原因不明的心肌炎，心肌病，风湿热，感染，各种类型肌营养不良；③ 术后：心脏手术后，射频消融术后；④ 其他：迷走神经张力过高，药物作用(洋地黄作用最为常见)，电解质紊乱。

【诊断标准】

（一）临床表现

1. Ⅰ度房室传导阻滞 多无自觉症状，仅第一心音较低钝。

2. Ⅱ度房室传导阻滞 亦可无症状，有时有头晕、乏力、心悸，剧烈运动时可由Ⅱ度转为Ⅲ度房室传导阻滞而引起心源性脑缺血综合征(阿-斯综合征)。

3. Ⅲ度房室传导阻滞　有头晕、乏力、心悸、气急，亦可无症状，剧烈运动诱发阿-斯综合征时，有休克表现。心率慢而规则，心率多在40次/分左右，第一心音强弱不一，有时可闻及第三心音或第四心音。大部分患儿在心底部可听到Ⅰ～Ⅱ级喷射性杂音。

（二）心电图表现

1. Ⅰ度房室传导阻滞　P－R间期延长超过正常最高值，小儿>0.18秒，成人>0.20秒。每个P波后面均有QRS波。

2. Ⅱ度房室传导阻滞　① Ⅱ度Ⅰ型（文氏型）：P－R间期逐渐延长，R－R间期逐渐缩短，直至发生1次心室漏搏。脱漏前后两个R波距离小于最短R－R间期的2倍。② Ⅱ度Ⅱ型（莫氏Ⅱ型）：P－R间期正常或延长而固定，P波规律出现，部分P波后无QRS波，房室阻滞的比例为2∶1或3∶1。脱漏前后两个R波距离为R－R间期的简单倍数。

3. Ⅲ度房室传导阻滞　P波与QRS波之间无固定关系，P－P间隔与R－R间隔各有其固定的规律，心房率比心室率快，心室心律为交界性或心室自身节律。

【治疗方案】

（一）一般治疗　对病因明确者应积极治疗病因。根据原发病及临床症状给予对症处理。

（二）药物治疗

1. Ⅰ度和Ⅱ度Ⅰ型房室传导阻滞　无需特殊治疗。

2. Ⅱ度Ⅱ型房室传导阻滞　心室率>60次/分者，不需治疗。心室率<60次/分者可用：① 阿托品，每次0.01～0.03 mg/kg，每日3～4次口服或皮下注射，也可用山莨菪碱。② 麻黄碱每次0.5～1 mg/kg，每日口服3次。③ 异丙肾上腺素5～10 mg，每日2～3次，舌下含化。如症状明显或发生阿-斯综合征，可静脉滴注异丙肾上腺素，每分钟0.1～2 μg/kg，同时吸氧、纠正酸中毒。药物治疗效果不佳、心室率持续缓慢者的治疗同Ⅲ度房室传导阻滞。

3. Ⅲ度房室传导阻滞　先天性无症状者，一般不需使用药物治疗，但应跟踪随访，每年复查动态心电图及二维超声心动图。发生阿-斯综合征或心力衰竭可静脉滴注异丙肾上腺素、吸氧、纠正酸中毒。后天性如重症心肌炎患儿，应使用糖皮质激素、异丙肾上腺素、阿托品等药物，如效果仍不佳、心室率持续缓慢者应装临时起搏器，直至炎症被控制、阻滞减轻或消失后停用。如2周治疗后未恢复，需安置永久起搏器。

（三）安置人工起搏器　适应证如下：

1. Ⅱ度Ⅱ型或Ⅲ度房室传导阻滞　① 出现阿-斯综合征或心力衰竭；② 儿童心室率持续<45次/分，运动耐力中度或重度受限；③ 急性心肌炎或心内手术后，心室率持续<45次/分，药物治疗效果不佳需要放置临时起搏器。如2周治疗后未恢复，需安置永久起搏器。

2. 先天性房室传导阻滞 ① 新生儿、婴儿心室率持续<55 次/分；② 合并先天性心脏病者或呼吸窘迫综合征的新生儿心室率持续<65 次/分；③ 儿童白天平均心室率持续<50 次/分，尤其伴有“不稳定性交界性心率”时即夜间交界性传出阻滞，运动时逸搏心率不能增加或有快速室性心律失常。④ 出现阿-斯综合征或心力衰竭。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容 治疗中进行心电监护，观察患儿意识、心率、心音、血压、心电图改变、心力衰竭表现的改变等。治疗有效时患儿症状减轻，甚至消失，面色转红，心电图表现恢复。如患儿仍然症状明显，心电图无改善甚至加重，出现阿-斯综合征或心力衰竭，应及时安装起搏器。

2. 随访 对不需治疗的Ⅰ度和Ⅱ度Ⅰ型房室传导阻滞患者，可在门诊随访观察，如发现传导阻滞有进展、逸搏心律、心率缓慢而不稳定时，应及时加用异丙肾上腺素或阿托品类药物。Ⅱ度Ⅱ型、Ⅲ度房室传导阻滞患儿应收入院观察诊疗，如确实没有症状可不必治疗。Ⅱ度Ⅱ型房室传导阻滞者如能寻找到病因，应积极治疗病因，使Ⅱ度Ⅱ型转为Ⅱ度Ⅰ型房室传导阻滞，以免进展为Ⅲ度房室传导阻滞。

【治疗经验与解析】

1. 用阿托品治疗时一般疗效欠佳，通常选用异丙肾上腺素，但剂量大可致室性心律失常，故使用时一定要密切观察，定期复查心电图，必要时行心电监护。对阿托品、异丙肾上腺素治疗无效的Ⅱ度Ⅱ型房室传导阻滞者，尤其在新生儿，应检测血钙，纠正低血钙可使房室传导阻滞消失。

2. 母亲有系统性红斑狼疮，尤其是血清抗 SSA/Ro 或抗 SSB/La 抗体阳性时，胎儿易发生先天性完全性房室传导阻滞。为新生儿狼疮综合征的表现之一，可进行胎儿超声心动图检查，观察心房与心室收缩的关系，可在产前确诊。如胎儿发生宫内窘迫，应紧急剖宫产，生后立刻治疗，纠正心力衰竭及安装起搏器。

3. 获得性完全性房室传导阻滞的恢复，关键时间点在 14 日，如治疗 2 周仍未恢复窦性心律，恢复的希望将非常渺茫，需植入永久起搏器。

第十五节 感染性心内膜炎

感染性心内膜炎（infective endocarditis）是由于致病微生物侵入心瓣膜、心内膜及大血管内膜而发生的心脏内膜炎症性疾病。易感因素有先天性心脏病、二尖瓣脱垂伴反流、心导管检查、经导管介入治疗、静脉内置管、免疫功能低下等。致病微生物主要为细菌，偶见真菌、病毒、立克次体。最常见的病原菌为金黄色葡萄球菌、草绿色链球菌和条件致病菌。根据起病缓急和病情程度，本病可分 2 类：① 急性感染性心内膜炎：原无心脏病，发生于败血症时，细菌毒力强，病程<6 周；② 亚急性感染性心内膜炎：在原有心脏病的基础上感染毒力较弱的细菌，病程>

6周。

【诊断标准】 引自2010年中华医学会儿科学分会心血管学组《儿童感染性心内膜炎诊断标准建议》。

（一）病理学指标

1. 赘生物(包括已形成栓塞的)或心脏感染组织经培养或镜检发现微生物。

2. 赘生物或心脏感染组织经病理检查证实伴活动性心内膜炎。

（二）临床指标

1. 主要指标

(1) 血培养阳性：分别2次血培养有相同的感染性心内膜炎的常见微生物(草绿色链球菌、金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、肠球菌等)。

(2) 心内膜受累证据(超声心动图征象)：① 附着于瓣膜、瓣膜装置、心脏或大血管内膜、人工材料上的赘生物；② 腱索断裂、瓣膜穿孔、人工瓣膜或缺损补片有新的部分裂开；③ 心腔内脓肿。

2. 次要指标

(1) 易感染条件：基础心脏疾病、心脏手术、心导管术、经心导管介入治疗、中心静脉内插管等。

(2) 症状：较长时间的发热≥38℃，伴贫血。

(3) 心脏检查：原有的心脏杂音加重，出现新的心脏杂音，或心功能不全。

(4) 血管征象：重要动脉栓塞、感染性动脉瘤、瘀斑、脾大、颅内出血、结膜出血、Janeway斑(手掌和足底有直径1～4 mm的出血红斑)。

(5) 免疫学征象：肾小球肾炎、Osler结(指和趾垫豌豆大的红或紫色痛性结节)、Roth斑(视网膜的卵圆形出血红斑，中央苍白)、类风湿因子阳性。

(6) 微生物学证据：血培养阳性，但未符合主要指标中的要求。

（三）诊断依据

1. 具备下列①～⑤项任何之一者可确诊为感染性心内膜炎 ① 临床主要指标2项；② 临床主要指标1项和临床次要指标3项；③ 心内膜受累证据和临床次要指标2项；④ 临床次要指标5项；⑤ 病理学指标1项。

2. 有以下情况时可排除感染性心内膜炎诊断 ① 有明确的其他诊断解释心内膜炎表现；② 经抗生素治疗≤4日临床表现消除；③ 抗生素治疗≤4日，手术或尸检无感染性心内膜炎的病理证据。

3. 临床考虑感染性心内膜炎，但不具备确诊依据时仍应进行治疗，根据临床观察及进一步的检查结果确诊或排除感染性心内膜炎。

【治疗方案】

（一）一般治疗 卧床休息，加强营养，维持水、电解质平衡，补充维生素及铁剂，对病情严重或一般情况较差者可行静脉滴注免疫球蛋白等全身支持治疗。

（二）药物治疗　应尽早、足量、足疗程、联合、静脉应用具有杀菌作用的抗生素，然后再根据血培养结果及药物敏感情况改用敏感而有效的抗生素，最好选用药物敏感试验阳性的两种抗生素，疗程至少 4～6 周。对伴有严重并发症或病情顽固者疗程可达 6～8 周。

1. 致病菌不明者　阿莫西林克拉维酸钾，每次 30～45 mg/kg，每 8 小时 1 次静脉滴注，与头孢菌素或头霉素如头孢西丁、头孢孟多、头孢美唑、头孢哌酮舒巴坦、头孢曲松、头孢替胺、头孢匹胺、头孢吡肟等联用。或用夫西地酸，每日 20 mg/kg，分 3 次静脉滴注，与氨曲南联用，氨曲南 100 mg/kg，分 3 次静脉给药。无效时可选用万古霉素、去甲万古霉素、替考拉宁或利奈唑胺，与碳青霉烯类如亚胺培南、美罗培南、帕尼培南、比阿培南或厄他培南联用。万古霉素、去甲万古霉素剂量均为每日 15～30 mg/kg，分 2 次静脉滴注，每日总量不超过 2 g。替考拉宁初始剂量为每日 20 mg/kg，分 2 次静脉滴注，3 次后改为每日 6～10 mg/kg，每日 1 次静脉滴注。利奈唑胺每日 30 mg/kg，分 3 次静脉滴注。亚胺培南西司他丁钠或美罗培南每日 60～80 mg/kg，分 3 次静脉滴注。疗程为 4～8 周。

2. 草绿色链球菌　青霉素敏感者，用青霉素每日 30 万～100 万 U/kg，分 4 次，每 6 小时静脉滴注 1 次。也可选用头孢菌素如头孢呋辛、头孢曲松。对青霉素耐药者应用万古霉素、去甲万古霉素或替考拉宁。疗程 4～6 周。

3. 葡萄球菌　对青霉素敏感者，用青霉素加利福平，利福平每日 10～15 mg/kg，每日 1 次静脉滴注或口服，疗程 6～8 周。对青霉素耐药者，可用阿莫西林克拉维酸钾或夫西地酸，与头孢孟多或头孢美唑等联用。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）感染者可用万古霉素或去甲万古霉素、替考拉宁或利奈唑胺，与利福平联用，疗程 6～8 周。

4. 肠球菌　对青霉素敏感者可应用青霉素、氨苄西林舒巴坦，对青霉素耐药者选用头孢硫脒、头孢匹罗、亚胺培南、万古霉素等，可与阿莫西林克拉维酸钾等联用，疗程 4～6 周。耐万古霉素肠球菌（VRE）感染者可选用替考拉宁或利奈唑胺。

5. 革兰阴性杆菌或大肠埃希菌　可选用头孢菌素如头孢噻肟、头孢曲松、头孢地嗪、头孢匹罗，与氨苄西林舒巴坦或哌拉西林、阿洛西林联用。或氨曲南与美罗培南联用，疗程 4～6 周。铜绿假单胞菌感染可应用头孢他啶或头孢哌酮，与阿洛西林联用，无效可用头孢丽丁加美罗培南。

6. 真菌　伏立康唑首日静脉滴注 6 mg/kg，每 12 小时给药 1 次，次日改为静脉滴注 4 mg/kg，每 12 小时给药 1 次。维持量为口服 4 mg/kg，每 12 小时给药 1 次。疗程 6～8 周。卡泊芬净每日 25 mg/m^2，静脉滴注持续时间为 1 小时。可用于新生儿。也可用 5-氟胞嘧啶每日 50～150 mg/kg，分 3～4 次口服，疗程 6～8 周。

（三）手术治疗　指征：① 瓣膜破损引起中、重度心力衰竭；② 经内科治疗不能控制感染者，应手术清除感染灶；③ 反复发生严重或多发性栓塞；④ 巨大赘生物即直径 1 cm 以上，或赘生物阻塞瓣口；⑤ 真菌性感染性心内膜炎；⑥ 新发生

的心脏传导阻滞。

【疗效观察与随访】

1. 观察指标　用药后观察体温、心脏杂音改变、栓塞体征、血白细胞、血沉、血培养、二维超声心动图等。治疗有效者体温先逐渐降至正常，心脏杂音减弱甚至消失，瘀斑等栓塞体征减轻或消失，尿中红细胞在 1 个月或更久消失，血沉常在治疗后 1～2 个月或疗程结束时恢复正常。

2. 治愈标准　疗程结束停药后，观察 3～5 日，无任何症状，再抽取血培养 3 次均无菌生长，临床上即达到治愈标准可给予出院，定期随访 2 年。

【治疗经验与解析】

1. 本病复发率高，如又出现发热、贫血、多汗等现象，尤其是第一次患病时即出现严重肺、脑或心内膜损害者，应 2～3 次进行血培养，联合应用抗生素，并需加大剂量和延长疗程。复发患儿免疫功能差，在应用抗生素控制感染同时可加用免疫球蛋白静脉滴注，以增强患儿免疫功能，迅速控制病情。

2. 本病并发症有心力衰竭、瓣膜损害或穿孔、心肌炎、心肌脓肿、心包炎、主动脉瘤、脑动脉瘤及脾、肾、肺、脑、肠系膜动脉、冠状动脉的栓塞。病程中如患儿出现肺、脑等多处栓塞，应给予低分子右旋醣酐扩容，并给予小剂量肝素治疗。

3. 近年来由于抗生素的广泛应用，使本病的病原谱发生了变迁，草绿色链球菌、金黄色葡萄球菌占绝对优势的年代已过去，而条件致病菌包括表皮葡萄球菌、腐生葡萄球菌、四联球菌、肠球菌、白色葡萄球菌等所致者增多，其他有铜绿假单胞菌、变形杆菌、大肠埃希菌也在增加，耐药细菌尤其是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)、产超广谱 β 内酰胺酶(ESBL)的革兰阴性杆菌在迅速增多。由于耐药菌株的增多，不能单纯地长期应用青霉素，最好应用含有 β 内酰胺酶抑制剂如克拉维酸、舒巴坦、他唑巴坦的复合抗生素制剂。如证实是 ESBL 感染可用碳青霉烯类(亚胺培南、美洛培南等)、头霉素类。

第十六节　充血性心力衰竭

充血性心力衰竭(congestive heart failure)简称心衰，是指在足够静脉回流的情况下，由于心脏泵血功能减退，使心输出量相对或绝对不足，不能满足全身组织代谢需要，因而出现体循环和或肺循环淤血的病理状态。根据心衰起病急缓，分为急性心衰及慢性心衰两种类型。根据病理生理与临床表现又分为左心衰竭、右心衰竭及全心衰竭。心衰的心脏内病因多为先天性心脏病，其次为病毒性或中毒性心肌炎、心肌病、心律失常及风湿热、心糖原累积症等；心脏外病因多为重症肺炎、毛细支气管炎、新生儿呼吸窘迫综合征、严重贫血、维生素 B_1 缺乏症等。

【诊断标准】

(一) 诊断标准

1. 安静时心率加快，婴儿>180 次/分，幼儿>160 次/分，不能用发热或缺氧

解释。

2. 呼吸困难,安静时呼吸突然加快>60 次/分。

3. 肝大达肋下 3 cm 以上,或短时间较前迅速增大,不能以横膈下降等解释。

4. 心音低钝,有奔马律,颈静脉怒张,心脏扩大。

5. 突然发生极度烦躁不安,明显发绀,皮肤苍白或发灰,不能用原有疾病解释。

6. 尿少或无尿,颜面及下肢水肿,已排除营养不良、肾炎、维生素 B_1 缺乏等原因。

具有上述第 1～4 项,伴或不伴第 5 或第 6 项,即可诊断为心力衰竭。

(二) 儿童心功能分级诊断　引自 2006 年中华医学会儿科学分会心血管组《小儿心力衰竭诊断与治疗建议》。

1. Ⅰ级　体力活动不受限制。

2. Ⅱ级　体力活动轻度受限。休息时无不适,但一般活动可引起疲乏、心悸或呼吸困难。

3. Ⅲ级　体力活动明显受限。一般活动即出现上述症状。

4. Ⅳ级　不能从事任何体力活动,休息时亦有心衰症状,并在活动后加重。

【治疗方案】　主要引自 2006 年中华医学会儿科学分会心血管组《小儿心力衰竭诊断与治疗建议》。

(一) 一般治疗　卧床休息,取半卧位或将枕头垫高,小婴儿可抱起,下肢下垂以减少静脉回流。吸氧。水肿严重者应限制水、钠摄入,控制静脉补液量,婴儿入量每日 60～80 ml/kg,年长儿每日 40～60 ml/kg,24 小时内均匀给予。烦躁者可应用苯巴比妥、地西泮、水合氯醛等镇静剂。积极治疗原发病和合并症,纠正心律失常、心源性休克、水电解质紊乱、酸中毒、低血糖、贫血等。

(二) 急性心力衰竭治疗

1. 正性肌力药

(1) 洋地黄制剂:临床应用的基本原则是首先达到洋地黄化量(负荷量,饱和量),然后根据病情需要可继续用维持量来补充每日体内消失的量以维持疗效。洋地黄制剂的剂量见表 8-1。

表 8-1　洋地黄类药物的临床应用

洋地黄制剂	给药途径	洋地黄化量(mg/kg)	维持量
地高辛(0.25 mg/片)	口服	早产儿 0.01～0.02 足月儿 0.02～0.03 婴幼儿 0.03～0.04 年长儿 0.025～0.03	每日 1/4～1/5 洋地黄化量,分 2 次,每 12 小时 1 次
地高辛(0.5 mg/2 ml)	静脉推注	3/4 口服量,分 2 次	
毛花苷 C(0.4 mg/2 ml)	静脉推注	新生儿 0.02 <2 岁 0.03 >2 岁 0.04	

急性心力衰竭用负荷量法，多用毛花苷C(西地兰)，在24小时内给予负荷量，首次用量为负荷量的1/2～1/3，余量分2次，间隔6～8小时1次。如急性心力衰竭仍未纠正，可在负荷量结束后12小时再给予维持量，可用1/4～1/5负荷量的毛花苷C或地高辛，每12小时1次，根据病情用1次或数次。洋地黄制剂不适用于原发性心室舒张功能障碍，如肥厚型心肌病、限制型心肌病、高血压、主动脉瓣狭窄等。

洋地黄制剂的治疗量约为中毒量的60%，故易出现中毒，特别在心力衰竭严重、肝肾功能障碍、电解质紊乱、心肌炎及大量利尿、低血钾、高血钙后更易中毒。洋地黄中毒可促使小儿心力衰竭加重，出现心律失常，如早搏、阵发性室上速、房扑、房颤、阵发性室速、房室传导阻滞等，并可表现为厌食、恶心、呕吐等消化系统表现和嗜睡、昏迷等神经系统表现。因此，在洋地黄使用过程中，应密切注意有无上述表现，有条件时可测定洋地黄血清浓度。口服地高辛6小时或静脉注射4小时后血清浓度较恒定，可在此时采血。

出现洋地黄中毒反应，可停用洋地黄与排钾利尿剂，轻者口服氯化钾，每日0.075～0.1 g/kg；重者静脉滴注氯化钾，每小时0.03～0.04 g/kg，稀释成0.3%浓度，总量<0.15 g/kg。肾功能不全或Ⅱ度以上房室传导阻滞时不能静脉滴注氯化钾。心动过缓者可用阿托品0.01～0.03 mg/kg静脉滴注，或异丙肾上腺素每分钟0.05～2 μg/kg静脉滴注。室性心动过速可应用利多卡因，1 mg/kg静脉推注，再以每分钟20～40 μg/kg静脉滴注，或应用苯妥英钠2～4 mg/kg静脉推注，如无效可在15分钟时重复静脉推注1次。可用F(ab)地高辛特异性抗体片段治疗。

(2) β肾上腺素受体激动剂：适用于洋地黄疗效欠佳或有毒性反应以及血压偏低者。多巴胺初始剂量每分钟2～5 μg/kg静脉滴注，有低血压者每分钟5～10 μg/kg。不与碱性药物同时输入。漏出血管外可致组织坏死，如外溢可局部用1～5 mg酚妥拉明稀释于1～5 ml生理盐水中外敷。不良反应有恶心、呕吐、心动过速、心律失常。多巴酚丁胺常用剂量为每分钟5～20 μg/kg静脉滴注。该类药应尽量采用最小有效量。不宜用于原发性心室舒张功能障碍，禁用于房扑、房颤、特发性肥厚性主动脉瓣下狭窄。

(3) 磷酸二酯酶抑制剂：适用于重症、常规治疗无效者，或心脏病手术后的心力衰竭，作为多巴胺、多巴酚丁胺的短期辅助治疗，不宜长期应用。

- 氨联吡啶酮(氨力农)：增加心脏输出量，扩张血管。剂量为初次0.75～1 mg/kg静脉推注，必要时重复1次，以后维持量为每分钟5～10 μg/kg静脉滴注。不良反应较大，可引起低血压、心律失常、血小板减少、晕厥、肝功能损害。不用葡萄糖液溶解，滴注氨力农的输液管内不宜推注速尿。
- 甲腈吡啶酮(米力农)：剂量为初次50 μg/kg，10分钟内静脉推注，以后维持量为每分钟0.25～0.75 μg/kg静脉滴注。顽固性慢性心力衰竭可每周静脉滴注1次。作用比氨力农强10倍，不良反应小。

(4) 环磷酸腺苷葡甲胺(心先安):增加心脏输出量,扩张外周血管,减轻心脏后负荷。剂量为每次 2~4 mg/kg,加入葡萄糖溶液 10 ml 中缓慢静脉推注,每日 1 次,用 5~7 日。

(5) 左西孟旦(Levosimendan):短期用于心脏手术后或扩张性心肌病的心衰。首次 12 μg/kg,静脉推注,以后维持量为每分钟 0.1~0.2 μg/kg 静脉滴注。一般用 24 小时。

2. 利尿剂　呋塞米(速尿)减少血容量与心脏前负荷,用于急性心力衰竭。每次1~2 mg/kg静脉推注,8~12 小时可重复应用,可引起脱水、低血压、低血钾、低血钠、低血镁、听神经毒性反应,严重者可诱发心律失常。婴儿慎用。可过度激活肾素血管紧张素醛固酮系统,因此可与血管紧张素转换酶抑制剂联用。

3. 血管扩张药　主要用于心室充盈压增高者,对心室充盈压降低或正常者不宜使用。

(1) 硝普钠:用于心排血量明显降低、外周血管阻力增加、肺毛细血管嵌压升高者。剂量为每分钟 0.2 μg/kg,以 5% 葡萄糖稀释后静脉滴注,以后每隔 5 分钟增加 1 次,每次增加每分钟 0.1~0.2 μg/kg,直到获得疗效或血压有所降低。如血压过低立即停药。最大剂量不超过每分钟 8 μg/kg。可与多巴胺联用治疗心脏手术后的心力衰竭。

(2) 肼苯达嗪:用于心排血量明显降低、外周血管阻力增加、肺毛细血管嵌压正常或略升高者。静脉滴注剂量为每分钟 1~5 μg/kg。口服初始剂量为每日 0.75 mg/kg,分 2~4 次口服,1~4 周内以后根据病情逐渐加量,可加至每日 7.5 mg/kg,用于慢性心力衰竭。不良反应有心动过速、头痛、胃肠道反应、粒细胞减少。

(3) 酚妥拉明:用于心排血量明显降低、外周血管阻力增加、肺毛细血管嵌压正常或略升高者。首次剂量为 0.1~0.3 mg/kg 静脉推注,以后以每分钟 2.5~15 μg/kg静脉滴注。不良反应有心动过速、心律失常。

(4) 硝酸甘油:为静脉直接扩张剂,用于肺淤血严重、肺毛细血管嵌压明显增高者。剂量为每分钟 1~5 μg/kg,静脉滴注。

4. 心肌能量代谢赋活药　果糖二磷酸钠每日 100~200 mg/kg 静脉滴注,速度为每分钟 10 ml,对静脉有刺激性。磷酸肌酸每日 0.5~2 g 静脉滴注。辅酶 Q_{10},每日 1 mg/kg,每日 1~2 次口服。

(三) 慢性心力衰竭治疗

1. 洋地黄制剂　慢性心力衰竭用地高辛维持量法口服。每日口服 1/4~1/5 的地高辛负荷量,分 2 次用,每 12 小时 1 次,经过 4~5 个半衰期,即 6~8 日可达到有效血药浓度,维持量时间根据病情而定。心内膜弹力纤维增生症需用 2 年以上,应随患儿体重增加而相应增加维持量。洋地黄制剂不适用于原发性心室舒张功能障碍如上述。地高辛的有效治疗血清浓度婴儿为 2~4 ng/ml,儿童为

1～2 ng/ml。地高辛中毒者血清浓度，婴儿为＞3～4 ng/ml，儿童为＞2 ng/ml。

2. 利尿剂

(1) 氢氯噻嗪(双氢克尿噻)：用于慢性心力衰竭。每日 1～3 mg/kg，分 2～3 次口服，可致低血钾、皮疹、粒细胞减少。

(2) 保钾利尿剂：螺内酯(安体舒通)每日 2～4 mg/kg，分 2～3 次口服，为醛固酮拮抗剂，适用于心功能Ⅲ、Ⅳ级患儿。氨苯蝶啶每日 2～4 mg/kg，分 2～3 次口服。有保钾、保氯作用，和氢氯噻嗪同时使用于慢性心力衰竭。疗程 2 周至 3 个月。

3. 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)

(1) 卡托普利(开搏通)：初始剂量为每日 0.5 mg/kg 口服，每 8 小时 1 次，首次用药后注意观察血压，每周递增剂量 1 次，每次增加每日 0.3 mg/kg。最大量每日 4 mg/kg。持续用药 6 个月以上，至心脏缩小到接近正常为止。不良反应有咳嗽、低血压、高血钾、胃肠道反应。

(2) 依那普利：初始剂量每日 0.05 mg/kg，每日 1 次口服，每周递增剂量 1 次，每次增加每日 0.025 mg/kg，最大量每日 0.1 mg/kg。持续用药 6 个月以上，至心脏缩小到接近正常为止。不良反应有低血糖。

(3) 贝那普利：初始剂量每日 0.1 mg/kg，每日 1 次口服，每周递增剂量 1 次，最大量每日 0.3 mg/kg。持续用药 6 个月以上，至心脏缩小、心功能正常为止。

4. 血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)　用于对 ACEI 不耐受或效果不佳者。氯沙坦剂量为每日 1～2 mg/kg，每日 1 次口服。也可选用伊贝沙坦、缬沙坦等。

5. β受体阻滞剂　减慢心率及降低心脏前后负荷。宜在心力衰竭稳定时应用，可与洋地黄制剂等其他抗心力衰竭药合用。禁用于哮喘、低血压、心动过缓、心脏传导阻滞、心功能Ⅳ级者。

(1) 美托洛尔(倍他乐克)：口服初始剂量每日 0.2～0.5 mg/kg，分 2 次服用，每周递增剂量 1 次，每次增加每日 0.5 mg/kg，最大量每日 2 mg/kg，持续应用 6 个月以上。

(2) 卡维地尔(Carvedilol)：口服初始剂量每日 0.1 mg/kg，分 2 次服用，每周递增剂量 1 次，每次增加每日 0.1 mg/kg，最大量每日 0.8 mg/kg，持续应用 6 个月以上。不良反应有头晕、低血压、头痛。

6. 心肌能量代谢赋活药　同急性心衰的治疗。

7. 慢性心力衰竭分级治疗　心功能Ⅱ级者，应用地高辛、ACEI、β受体阻滞剂。心功能Ⅲ者，应用地高辛、ACEI、β受体阻滞剂、利尿剂。心功能Ⅳ级者，应用地高辛、ACEI、螺内酯；如经治疗心力衰竭好转，心功能达Ⅲ者，可慎用β受体阻滞剂。

(四) 非药物治疗

1. 心室辅助装置(VAD)　用于药物不能控制的心力衰竭末期，作为等待心

脏移植时期的治疗方法。

2. 体外膜肺(ECMO) 应用指征同 VAD,还可用于兼有肺部显著缺氧者。

3. 主动脉内球囊反博(IABP) 用于药物不能控制的心脏手术后、心肌炎、心肌病等并发的心力衰竭。

4. 同种心脏移植术 用于心肌病终末期治疗无效者、复杂先天性心脏病无法手术者及先天性心脏病并发难治性心衰治疗无效者。严重肺动脉高压或肺部疾病导致心力衰竭不能控制者,进行心肺同时移植。

5. 其他 基因治疗、心肌细胞移植目前仍在试验阶段。对终末期心力衰竭可考虑安置人工心脏起搏器。

(五)心力衰竭合并心律失常的处理 治疗原则:① 非持续性心律失常可不用抗心律失常药;② 持续性心动过速、室颤、室上性心动过速,须应用抗心律失常药;③ Ⅰ类和Ⅱ类抗心律失常药减弱心功能,不宜使用;④ Ⅲ类抗心律失常药中,胺碘酮不影响心功能,可以使用,负荷量为 5～7 mg/kg,1 小时内静脉滴注,维持量为每分钟 5～15 μg/kg;⑤ Ⅲ度房室传导阻滞需安装起搏器;⑥ 寻找原因,如血压过低、心肌缺血、低血钾或低血镁等,应及时纠正。

【疗效观察与随访】

1. 急性心力衰竭治疗中观察心率快、呼吸急促、肝大有无改善,尿量有无增加,水肿及肺部湿罗音有无消退。同时,应密切观察导致心衰的病因治疗情况,如支气管肺炎、毛细支气管炎、风湿热等。并要注意有无洋地黄中毒反应,如房室传导阻滞、室性早搏,恶心、呕吐,嗜睡,头昏,视力障碍等。急性心力衰竭治疗有效时患儿转安静,呼吸困难改善,面色转红,心率减慢,肝脏缩小,X 线表现心影缩小。

2. 慢性心力衰竭治疗中主要随访观察心脏有无缩小、肝大和水肿有无改善,尿量有无增加。根据患者的疗效和有无洋地黄中毒表现,每隔数日或 1～2 周定期检测地高辛的血清浓度。

【治疗经验与解析】

1. 小儿急性心力衰竭仍首选洋地黄制剂,同时应用利尿剂、血管扩张剂。如症状改善不明显可加用多巴胺或多巴酚丁胺,重症、常规治疗无效者加用磷酸二酯酶抑制剂。慢性心力衰竭首选地高辛口服,根据心功能分级选用药物,如 ACEI、β 受体阻滞剂、利尿剂,如患儿对 ACEI 不耐受或效果不佳者换为血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂。如上述药物无效,为顽固性慢性心力衰竭,可每周静脉滴注 1 次米力农;应用改善心肌代谢药如果糖二磷酸钠等。对扩张型心肌病采用小剂量 β 受体阻断剂。

2. 急性充血性心力衰竭,经适当处理后心衰很快被控制,如 24 小时后仍控制不理想,应注意是否所选用强心药物剂量、用法是否足够及恰当,如心力衰竭未纠正可应用 1/4 负荷量地高辛维持。对原因不明的心力衰竭应进一步检查患儿有无其他基础病存在,如心内膜弹力纤维增生症、病毒性心肌炎、心肌病等。既注意

原发病的诊断和治疗，也要治疗或处理诱发心力衰竭的原因，如贫血、感染、心律失常、摄入盐过多、过度劳累或激动、停用洋地黄过早或洋地黄过量。洋地黄对急性心衰以及心脏瓣膜反流、心内膜弹力纤维增生症、扩张型心肌病和某些先心病等所致的心力衰竭均有效，尤其是合并心率增快、房扑、房颤者更有效，而对贫血、心肌炎所致的心力衰竭疗效差。

3. 心力衰竭治疗过程中要特别注意是否存在引起洋地黄中毒的诱因，如电解质紊乱低血钾、低血镁、酸中毒、心肌疾病、肾功能不全等，另外洋地黄用量个体差异很大，故临床上应用时切不可用最大量，可选中等剂量，必要时根据病情再追加，这样可减少洋地黄中毒反应的发生。

4. 洋地黄制剂应避免与钙剂合用，如必须用钙剂，可稀释后缓慢静脉滴注，钙剂应尽量在洋地黄血中高峰值之后，即 4～6 小时之后使用。

第十七节　高血压

高血压(hypertension)是由于各种原因引起收缩压和(或)舒张压高于该年龄儿童正常值的病理状态。根据病因高血压分为：① 原发性高血压：见于有高血压家族史、肥胖、摄入盐过多的年长儿。② 继发性高血压：儿童多为继发性高血压，以肾性高血压最常见，占 75%～80%，病因包括肾实质性病变和肾血管病变，其次为心血管疾病、内分泌疾病、中枢神经系统疾病等。

【诊断标准】

(一) 国际诊断标准　引自 2009 年欧洲心脏学会及欧洲高血压学会《儿童、青少年高血压的诊治指南》。

1. 正常血压　是指收缩压、舒张压≤同年龄、性别及身高人群血压的 90 百分位数。

2. 临界高血压　是指平均收缩压与舒张压在 90～95 百分位数之间。如儿童、青少年血压≥120/80 mmHg，即使≤90 百分位数仍视为临界高血压。

3. 高血压　是指收缩压和(或)舒张压持续≥95 百分位数，并以听诊法在至少 3 次不同时间测量。

4. 高血压分期标准　① 一期高血压：血压水平在 95～99 百分位数之间加上 5 mmHg；② 二期高血压：血压≥99 百分位数加 5 mmHg。儿童、青少年高血压在二期时应进行评估、治疗。

注：① 高血压的诊断应以 3 次不同时间的血压测量值为基准，尽管诊室血压也可作参考，但诊室以外的血压测量如家庭自测血压可能更有利于患者的评估及治疗。② 听诊法测压中，以科氏(Korotkoff)第一音为收缩压、第五音为舒张压标志。③ 应用臂式示波法测量血压时，应选用英国高血压协会、美国医疗器械协会或欧洲高血压国际协会推荐产品，并通过听诊法校准。

（二）国内通用标准　血压超过下列值为高血压：足月新生儿>90/60 mmHg，早产儿>80/40 mmHg，婴幼儿>100/60 mmHg，学龄前儿童>110/70 mmHg，学龄期儿童>120/80 mmHg，>13 岁 140/90 mmHg。任何年龄组血压>150/100 mmHg 为重度高血压。

【治疗方案】　主要引自 2009 年欧洲心脏学会及欧洲高血压学会《儿童、青少年高血压的诊治指南》。

（一）一般治疗　解除引起精神紧张、焦虑的因素。对继发性高血压患儿，应立即针对病因治疗。对原发性高血压患儿，应及早治疗引起血压升高的危险因素如超重、摄盐过多、缺乏运动。肥胖儿童应降低体重，每周 3～5 日适量有氧活动可使血压下降。低盐高钾饮食可能有助于血压控制。

（二）药物治疗

1. 起始时间　在开始降压时，不仅考虑血压水平，还应考虑是否存在靶器官损害及合并其他危险因素或疾病，如肥胖、肾脏疾病、糖尿病等。药物治疗的起始时间由血压增高水平、临床症状和靶器官损害程度决定。

2. 控制目标　应将血压控制在低于同一年龄、性别、身高人群分组的 95 百分位数，更安全的目标是降至 90 百分位以下。儿童、青少年高血压合并靶器官损害时，其降压目标各不相同。伴有肾脏疾病者，将 24 小时血压控制在平均动脉压的 50 百分位数时，其 5 年肾功能维持相对较好；控制在 75 百分位数时，5 年肾功能控制最好；控制在 90 百分位数时，肾功能维护较差。

3. 治疗策略　① 单药治疗：初始治疗应用小剂量单药治疗。治疗 4～8 周后血压未明显下降，可增加药量。仍然无效或出现明显不良反应时，应考虑换药。中重度高血压单药治疗效果不佳，可考虑联合给药。② 联合治疗：联合用药的目的在于提高降压疗效、减少不良反应。如合并肾脏疾病患者，单药治疗降压作用有限，早期联合给药很重要。

4. 抗肾上腺素能药物　用于高心输出量、高肾素型高血压。与利尿剂及血管扩张剂合用可增加疗效。可选用下述 1 种药物治疗。

（1）美托洛尔（倍他乐克）：β 受体阻滞剂。剂量为每日 0.5～2 mg/kg，早晨顿服或分早、晚两次服用。注意Ⅱ～Ⅲ度房室传导阻滞、显著心动过缓、失代偿性心功能不全禁用。

（2）普萘洛尔（心得安）：β 受体阻滞剂，为一种强抗肾素药，同时可降低心输出量而产生降压效果。每日 0.5～1 mg/kg，分 2～3 次口服。不良反应有皮疹、恶心、心率减慢等。有支气管哮喘、心脏传导阻滞、心动过缓及心功能不全者禁用。

（3）拉贝洛尔：α、β 受体阻滞剂。起效快，疗效高，对心、脑、肾无不良影响。剂量为每日 0.2～2 mg/kg，分 2 次口服。高血压危象时以 0.2 mg/kg 静脉推注，无效时 10 分钟后 0.5 mg/kg 静脉推注，必要时最后一次 1.0 mg/kg 静脉推注，总剂量≤4 mg/kg。静脉推注后数分钟内即起作用，降压作用稳定，有效后改为口

服。不良反应有头晕、支气管痉挛、直立性低血压。

(4) 酚妥拉明:α受体阻滞剂,剂量为每次0.1 mg/kg静脉缓慢推注,每次最大量<5 mg,或每分钟2～4 μg/kg静脉滴注,用于急性重症高血压。不良反应有反射性心动过速。

(5) 哌唑嗪:α受体阻滞剂,剂量为每次0.005～0.05 mg/kg,每次最大量0.1 mg/kg,每日口服2～3次。首次应用可有眩晕、体位性低血压。

(6) 利血平:口服剂量为每日0.01～0.02 mg/kg,分2次服,数日后才起降压作用。肌内注射每次0.07 mg/kg,8～12小时后可重复1次,最大量每次不超过1.5 mg。用于急性重症高血压。有氮质血症及消化性溃疡者忌用。

5. 钙拮抗剂　可选用下述1种药物:

(1) 硝苯地平(心痛定):每次0.2～0.5 mg/kg,每日3次口服。每日最大量1 mg/kg。不良反应有面色潮红、心动过速。

(2) 维拉帕米(异搏定):每日2～3 mg/kg,分2～3次口服。病态窦房结综合征、传导阻滞、心功能不全者慎用或不用。1岁内小儿不用。

(3) 氨氯地平(络活喜):剂量从0.06 mg/kg开始,逐渐加量至0.34 mg/kg,每日1次口服。或6岁以上每日1次口服2.5～5 mg。药代动力学研究显示,6岁以下儿童体内的氨氯地平药代动力学参数与成年人明显不同,剂量可适当增加。不良反应有头痛、心悸、恶心、水肿、腹痛等。

6. 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)　可选用下述1种药物:

(1) 卡托普利(开搏通):初始剂量每日0.3～0.6 mg/kg,8～12小时1次,逐渐加量,维持有效量为每日2～4 mg/kg。不良反应有咳嗽、心动过速、胸痛、皮疹、蛋白尿、中性粒细胞减少、味觉障碍。

(2) 依那普利:初始剂量每日0.08～0.1 mg/kg,每日1次,逐渐加量,维持有效量为每日0.6 mg/kg。不良反应有头晕、头痛、腹泻、咳嗽、乏力等。

(3) 贝那普利:初始剂量每日0.1 mg/kg,每日1次,逐渐加量,维持有效量为每日0.3 mg/kg。不良反应有心悸、胃肠道功能紊乱、皮疹、尿频、头痛、头晕等。

(4) 赖诺普利:初始剂量每日0.1 mg/kg,每日1次,逐渐加量,维持有效量为每日0.6 mg/kg。不良反应有头晕、头痛、腹泻、咳嗽、呕吐等。

(5) 雷米普利:主要用于慢性肾病儿童患者,初始剂量每日0.05 mg/kg,分2次口服,也可减少蛋白尿。逐渐加量,维持有效量为每日0.1 mg/kg。不良反应有头痛、头晕、咳嗽、呼吸困难、皮疹、胃肠道功能紊乱。

7. 血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)

(1) 氯沙坦:降低舒张压的效用有明显的剂量依赖性,起始剂量为每日0.75 mg/kg,每日1次口服。逐渐加量,维持有效量为每日1.44 mg/kg。不良反应有头晕、皮疹、腹泻、咳嗽、肝功能异常等。

(2) 厄贝沙坦:又称依贝沙坦。主要用于慢性肾病儿童患者。每日3.8～5.9 mg/kg,每日1次口服。能有效降压、减少蛋白尿。不良反应有头晕、疲

劳、恶心、呕吐、咳嗽、胸痛等。

(3) 坎地沙坦:主要用于慢性肾病儿童患者。每日 0.16～0.47 mg/kg,每日 1 次口服,能明显降压,无论是否合并蛋白尿其降压疗效无明显差异。

(4) 缬沙坦:缬沙坦剂量为每日 1～1.5 mg/kg,每日 1 次。开始时用小剂量,逐渐加量。不良反应有头痛、头晕、腹痛、背痛、乏力、咳嗽、低血压、肌肉痛、皮疹、血管神经性水肿、胃肠道反应等。

8. 利尿剂 通过降低血容量而降低血压,用药期间应注意水、电解质平衡。

(1) 氢氯噻嗪(双氢克尿噻):每日 1～3 mg/kg,分 2～3 次口服。排钠同时亦会排钾,应注意补钾。

(2) 呋塞米(速尿):利尿作用较氢氯噻嗪强而迅速,适用于伴肾功能不全的高血压者。剂量为每次 1～2 mg/kg,口服,每日 2～3 次,或每次 1 mg/kg 肌内注射或静脉注射,每日 1～2 次。

(3) 螺内酯(安体舒通):为醛固酮拮抗剂,有排钠保钾作用,用于肾上腺增生或肿瘤、醛固酮增多症,对肾脏疾病引起的高肾素型高血压无效。剂量为每日 1.5～3 mg/kg,分 2～3 次口服。

9. 血管扩张剂 使血管扩张,降低外周血管阻力。可选用下述 1 种药物治疗:

(1) 肼屈嗪:不引起肾血流量下降,适用于伴有肾衰竭的高血压,常与利尿剂和 β 受体阻滞剂合用治疗中、重度高血压。每次 0.25～1 mg/kg,每日 3～4 次口服。不良反应有心动过速、恶心、药物性狼疮。心动过速者忌用。

(2) 硝普钠:用于重症高血压,特别是高血压危象。每分钟 0.5～8 μg/kg 静脉滴注,起效快,疗效恒定可靠,作用持续时间短,须持续静脉滴注给药,滴注中应随时监测血压并调整滴入速度。注意避光。

(3) 二氮嗪(低压唑):用于重症高血压,特别是高血压危象。每次 1～5 mg/kg,最大量＜150 mg/次,静脉推注,注射后血压立即下降,疗效消失后或一次无效时 30 分钟可重复使用。不良反应有心动过速、高血糖、低血压。

(三) 合并症治疗 如高血压合并某些疾病,如慢性肾脏病、糖尿病、代谢综合征、心力衰竭、睡眠呼吸暂停综合征等,降压药物不仅需要控制血压,还要有利于合并疾病的治疗。

1. 慢性肾脏病 儿童慢性肾脏病合并高血压时,需强化降压、降低蛋白尿、阻止肾功能恶化。对于非糖尿病性蛋白尿的慢性肾脏病儿童,推荐 ARB 如厄贝沙坦作为这类患者的首选药物。高血压合并慢性肾脏病患者,推荐联用利尿剂、钙拮抗剂。ACEI 与 ARB 联合可能存在负面效应,应谨慎使用。儿童糖尿病肾病出现微量白蛋白尿作为降压治疗的起始信号,控制夜间血压很关键。

2. 2 型糖尿病与代谢综合征 非药物治疗如控制饮食、体育活动很重要。降压药首选 ACEI、ARB 或钙拮抗剂,其次 β 受体阻断剂、利尿剂。缬沙坦可改善糖

代谢。药物联用时，可加用小剂量利尿剂，但应避免噻嗪类利尿剂与β受体阻滞剂联用。≥10岁儿童的2型糖尿病应用双胍类药物治疗。

3. 单纯性肥胖与原发性高血压　对超重、高血压、糖尿病、家族性血脂异常史、早发冠脉疾病家族史者，血脂监测应从2岁开始。血脂异常者，先推荐低胆固醇、低饱和脂肪饮食、植物纤维、适量运动。≥8岁儿童可开始使用他汀类药物，应用指征：① 低密度脂蛋白胆固醇（LDL－C）≥4.94 mmol/L；② LDL－C≥4.16 mmol/L伴早期冠状动脉疾病家族史、高血压、肥胖、吸烟等；③ LDL－C≥3.38 mmol/L伴糖尿病。儿童原发性高血压者多为轻中度，通常应用1种药物。可应用β受体阻滞剂或钙拮抗剂。心率偏快应用β受体阻滞剂，有胰岛素抵抗、心血管病变可用ACEI、ARB。

4. 心力衰竭　慢性心力衰竭患者的治疗包括利尿剂、β受体阻滞剂及肾素-血管紧张素系统抑制剂。ACEI和β受体阻滞剂联用不仅减轻症状，还提高儿童患者的生存率。心力衰竭患者体内液体潴留，应注意利尿剂的应用。急症高血压导致的急性心力衰竭，首选适量的呋塞米及血管扩张剂。

5. 睡眠呼吸暂停综合征　睡眠呼吸暂停综合征增加了超重儿童高血压患者的风险，强调治疗肥胖或超重。对严重睡眠呼吸暂停综合征的儿童患者，可给予正压通气，必要时外科手术。

6. 急性肾小球肾炎　对容量依赖性高血压如急性肾小球肾炎的患儿，常首选利尿剂，无效时再加血管扩张剂或ACEI，常能取得满意效果。

7. 肾动脉狭窄　对肾素依赖性高血压如肾动脉狭窄的患儿，常首选ACEI，疗效不佳再加用β受体阻滞剂或钙拮抗剂。

8. 嗜铬细胞瘤　可应用α受体阻滞剂，口服哌唑嗪，重度高血压可用酚妥拉明，有心动过速时加用β受体阻滞剂。

9. 高血压急症　高血压急症是指不伴有靶器官损伤的严重高血压综合征。高血压急症患者应立即转入重症监护病房治疗，包括立即静脉降压、减少靶器官损害。降压过快可能导致靶器官灌注不足，最初6～8小时内降压不超过25%～30%，以后24～48小时内将血压逐渐降至正常。降压首选硝普钠或拉贝洛尔或二氮嗪。一旦高血压危象缓解，改为口服降压药维持，如卡托普利或钙通道阻滞剂。同时必须积极迅速控制惊厥，降低颅内压，可用脱水剂，如甘露醇、呋塞米等。如有躁动、抽搐可给苯巴比妥钠、水合氯醛等。

（四）手术与介入治疗　手术治疗肾肿瘤、肾上腺肿瘤及主动脉缩窄等。近年来球囊导管血管成形术治疗肾动脉狭窄及主动脉缩窄等已取得了良好的疗效，可代替外科手术。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察血压变化，注意原发病的临床表现有无改善。高血压危象的表现有无改善。

2. 预后与随访　继发性高血压经适当的药物等治疗后，去除了导致高血压的原发病，血压恢复正常水平为治愈。原发性高血压患儿症状多不明显，需要定期随访，根据高血压程度选用适当措施及长期服用药物，使血压控制在各年龄组的正常高界。

【治疗经验与解析】 降压药物应用原则是，对轻中度高血压开始用一种药，从小剂量开始，逐渐增加剂量达到降压效果。一种药物疗效不满意时再加用不同类的另一种药。静脉应用降压药尤其是硝普钠或二氮嗪或酚妥拉明时应密切观察血压变化，以免血压下降过猛。

第十八节　急性心包炎

急性心包炎(acute pericarditis)是由感染、结缔组织病、内分泌代谢性疾病、手术、放射线、肿瘤等病因引起的，以心包膜纤维蛋白性和渗液性炎症为特点的临床综合征。新生儿期急性心包炎的原发病多为败血症。婴幼儿急性心包炎的原发病常为肺炎、脓胸、败血症。4 岁以上儿童急性心包炎常为风湿性、结核性、化脓性、病毒性(特发性或非特异性)心包炎。结核性心包炎可发展为慢性缩窄性心包炎。快速发生大量心包积液可引起心脏压塞、心源性休克。

【诊断标准】

1. 临床表现　有败血症、结核病、肺炎、脓胸、风湿热、上呼吸道感染、白血病、淋巴瘤、组织胞浆菌病、尿毒症等原发病的临床表现与实验室诊断依据。儿童可诉胸痛。体格检查可有心包摩擦音、心包积液征、心脏压塞征。

2. 超声心动图、心电图、X 线检查可见心包积液表现。出现心包积液的在病程 6 个月内。

具有上述 2 项者可确诊急性心包炎。

【治疗方案】

(一) 一般治疗　急性期应卧床休息，直至胸痛、发热等症状消失。呼吸困难时可半卧位并吸氧。保证充分营养。胸痛剧烈可应用阿司匹林、可待因口服，严重者可用哌替定肌内注射。肝大、水肿者可口服利尿剂。

(二) 药物治疗

1. 急性病毒性心包炎　主要为对症治疗。口服阿司匹林，每日 15～20 mg/kg，分 3 次口服，或吲哚美辛每日 1～1.5 mg/kg，分 3 次口服。上述药物疗效不明显时可用泼尼松，每日 0.5 mg/kg，分 3 次口服，一般应用 7～10 日，症状控制后减量。可在减量中用阿司匹林代替。总疗程 4～6 周。可应用利巴韦林、干扰素进行抗病毒治疗。

2. 化脓性心包炎　及早应用足量抗生素，采用两种抗生素静脉滴注。可用头孢呋辛等头孢菌素、苯唑西林、替卡西林、美洛西林、万古霉素、替考拉宁、利福平、

红霉素等。疗程 4～8 周。

3. 结核性心包炎

(1) 强化治疗阶段:为 3 个月,用 3～4 种抗结核药物联合治疗,以杀菌药为主。一般用异烟肼＋利福平＋吡嗪酰胺＋阿米卡星。异烟肼每日 10～15 mg/kg 静脉滴注或口服,利福平每日 10～15 mg/kg 静脉滴注,吡嗪酰胺每日 20 mg/kg 口服。阿米卡星每日 8 mg/kg,每日 1 次静脉滴注。

(2) 巩固维持阶段:用异烟肼或帕司烟肼＋利福平。全疗程为 6～9 个月。每个月宜查 1 次肝、肾功能,以警惕肝、肾损害。

(3) 糖皮质激素:有高热等严重中毒症状及呼吸困难者,抗结核的同时,可用泼尼松 3～4 周,剂量每日 1～2 mg/kg 口服。可加速渗液吸收,减少粘连,防止缩窄。

4. 风湿性心包炎　治疗参见“风湿热”一节。

(三) 穿刺和手术治疗

1. 心包穿刺术　心包穿刺指征是:① 大量心包积液或心脏压塞表现;② 病因诊断困难,不心包穿刺无法确诊。婴幼儿每次抽液量＜150 ml,儿童＜300 ml,应每日或隔 1～2 日反复进行,直至抽不出液体为止。结核性心包炎抽液后可向心包中注入异烟肼 50 mg 和地塞米松 1～2 mg。化脓性心包炎抽液后可用生理盐水 20 ml 冲洗,再向心包中注入敏感抗生素、地塞米松 1～2 mg、糜蛋白酶 5 mg。如反复抽脓效果不好,可置入硅胶管心包引流,每分钟引流量＜20 ml。

2. 手术治疗　心脏压塞症状严重者可进行心包切开引流术。慢性缩窄性心包炎者进行心包剥离术。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中注意心率、心音、心界、胸痛、心包摩擦音、心包积液压迫体征、心脏压塞征的变化。监测超声心动图心包积液量的改变。对化脓性心包炎注意体温、全身中毒症状、血白细胞、血培养的改变。对结核性心包炎注意结核中毒症状、血沉、肺部结核病灶变化。对风湿性心包炎注意风湿性心肌炎、心脏炎、关节炎、血沉、CRP 等变化。

2. 预后　结核性心包炎如治疗顺利,渗液完全吸收,心包膜可完全恢复正常。治疗不彻底,渗出液吸收,纤维素机化,结缔组织增生,心包膜增厚广泛粘连,在 6 个月内形成慢性缩窄性心包炎。可发生胸腔、腹腔积液。急性病毒性心包炎可伴有病毒性心肌炎,为自限性疾病。多无心脏压塞表现。轻者数月可痊愈,少数病例可复发,病程迁延 1～2 年。一般不发生缩窄性心包炎,极少数病情严重、病程迁延者形成缩窄性心包炎。化脓性心包炎多并发于败血症,如能应用有效抗生素控制全身感染,早期心包切开引流,预后较好;如未能早期心包切开引流,可在 3 周至 6 个月即形成缩窄性心包炎。风湿性心包炎如及时抗风湿治疗,预后较好,治疗 16～20 周后痊愈,不发生缩窄性心包炎。

【治疗经验与解析】 心包穿刺是诊断与治疗心包积液的重要手段。应注意选好穿刺部位，一般从剑突与左肋弓交界处穿刺，针与腹壁成30°～40°角，向上、向后并稍向左进入心包腔后下部，如感到阻力消失，则表明穿透心包外层，并有与心脏搏动同步的震动。要注意针尖感觉，不得与搏动的心脏相接触。助手用血管钳轻轻夹住针头，保持原深度，再缓慢抽吸液体。穿刺针可与心电图机的胸导联相连接，如针头刺伤右心室壁，则出现S－T段抬高及室性早搏；针头刺伤右心房，则出现P－R段抬高，可将穿刺针退出少许。当然，最好在二维超声心动图引导下进行，先确定穿刺针方向、积液与皮肤间距离、积液厚度，或应用二维超声心动图定位器进行穿刺。如误伤心脏引起心包积血，发生急性心脏压塞表现，须紧急手术治疗。一旦确诊化脓性心包炎，提倡尽早心包切开引流，预后较好，否则易形成缩窄性心包炎。

第十九节　扩张型心肌病

心肌病(cardiomyopathy)是指除外先天性心脏病、瓣膜病、肺血管病及高血压等以外的一组由于心室的结构改变和心肌壁功能受损所导致心脏功能进行性障碍的病变。1995年世界卫生组织的心脏病国际组织联合会根据病理生理改变将心肌病分为扩张型、肥厚型、限制型及致心律失常性右室心肌病。其中，以扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy)最为常见，儿童患者中病因不明者占多数，部分是由病毒性心肌炎转化而来，与自身免疫反应有关；少部分为家族性扩张型心肌病，为常染色体显性遗传。故本节讨论扩张型心肌病。

【诊断标准】

1. 多见于2岁以上小儿，起病多缓慢，以慢性充血性心力衰竭为主要表现。

2. 心界扩大，奔马律，可出现各种心律失常。X线检查示心影扩大。心电图示心脏肥大、心肌损害、心律失常。二维超声心动图示心室内径扩大，室壁运动减弱，左室射血分数降至50%以下。

3. 排除其他心脏病如病毒性心肌炎、风湿性心脏病、限制型心肌病、心内膜弹力纤维增生症、心包积液等。

具备上述3项可诊断为扩张型心肌病。

【治疗方案】

（一）一般治疗　控制呼吸道感染，休息。心衰控制后，仍需限制活动，直至心脏大小恢复正常。针对不同病因给予治疗。

（二）药物治疗

1. 控制心力衰竭　参见“充血性心力衰竭”一节。应用正性肌力药物，控制心律失常和减少血栓形成。病情较重时可用多巴酚丁胺和多巴胺。磷酸二酯酶抑制剂如氨米农或米力农有强心作用，减轻后负荷和改善左室的舒张功能。也可加

用硝普钠减轻心脏后负荷，但要密切观察血压变化。严重水肿或肺水肿者，静脉注射呋塞米，并检测电解质。病情改善后可长期服用卡托普利、地高辛、氢氯噻嗪、螺内酯。对上述治疗效果不佳者，加用β受体阻滞剂如美托洛尔口服。

2. 免疫抑制疗法　对发病时间较短的早期患者，或并发心源性休克、严重心力衰竭或严重心律失常者，可加用泼尼松治疗，开始量每日 1.5～2 mg/kg，分 3 次服用，维持 2～8 周后逐渐减量，至 8 周左右减至每日 0.3 mg/kg，并维持此量用至 16～20 周，然后逐渐减量至停药，疗程半年至 1 年。单用泼尼松无效者，可联合应用硫唑嘌呤或环磷酰胺，均为每日 2 mg/kg，分 1～2 次口服，并监测白细胞，应维持在 4×10^9/L 以上。3 个月为 1 个疗程，间歇 2 个月后可重复，共 3～4 个疗程。

3. 改善心肌代谢药物　① 果糖二磷酸钠：每日 100～200 mg/kg，每日 1 次静脉滴注，7～10 日为 1 个疗程，根据病情，可重复 3～4 个疗程。② 辅酶 Q_{10}：每日 1 mg/kg，分 2～3 次口服，疗程 1～3 个月：③ 门冬氨酸钾镁：20～40 ml 加于 5% 葡萄液 250 ml 中，每日 1 次静脉滴注。④ 磷酸肌酸钠，每日 1 g 静脉滴注。

4. 大剂量免疫球蛋白　用于治疗早期患者，病程在 6 个月内。每次 1 g/kg 静脉滴注，连用 2 日。对经常规治疗无效者，可应用血浆置换或免疫吸附，清除心肌自身抗体，再进行免疫球蛋白静脉滴注。

5. 心律失常治疗　应用原则参见“充血性心力衰竭”一节。并发室性心律失常选用胺碘酮治疗。

6. 溶栓治疗　发生栓塞现象应用溶栓治疗。可静脉滴注尿激酶，首剂 20 000 U/kg，溶于 2～3 ml 注射用水中，再加入葡萄糖液中，1 小时内输入，维持量为每小时 3 000～4 000 U/kg，持续 3～10 小时静脉滴注。可静脉滴注组织型纤维溶解酶原激活物(t－PA)，29 万～43 万 U/kg。也可使用链激酶、蝮蛇抗栓酶。

（三）外科治疗　急性严重心力衰竭除内科治疗外，需用体外辅助心室功能的机械装置进行抢救，如主动脉内球囊反搏及心肺机等辅助循环。少数患者经治疗后病情仍不断恶化，最终需心脏移植。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中主要观察心脏有无缩小、肝大和水肿有无改善，尿量有无增加。根据患者的疗效和有无洋地黄中毒表现，每隔数日或 1～2 周定期检测地高辛的血清浓度。

2. 预后　小儿扩张型心肌病预后不良，病情迅速恶化，多数于发病半年至 1 年因严重心力衰竭死亡，少数因室性心律失常发生阿-斯综合征或猝死。5 年存活率约 60%。治疗后的扩张型心肌病患儿结局可分 3 类，第 1 类通常于发病 6 个月内心功能恢复正常，预后好，此后不致发生猝死；第 2 类，心功能改善，但未恢复正常，仍有猝死的危险；第 3 类，心功能无改进或进一步恶化，通常于发病早期因严重心力衰竭死亡。预后不良的指征有心脏重度扩大，心胸比率≥0.65，射血分数＜0.20，发生栓塞现象及室性心律失常。

【治疗经验与解析】

1. β受体阻滞剂治疗起始应采取小剂量，逐渐递增，必须注意剂量个体化和长疗程。用药过程中密切监测血压和心率，有心动过缓、传导阻滞者不宜使用。Ⅰ类抗心律失常药不宜用于心力衰竭患者，除非是短期应用于难治性或致死性心律失常。Ⅲ类抗心律失常药胺碘酮可抑制心律失常，且不增加心力衰竭患者的死亡危险性，因而可以应用于心力衰竭合并心律失常患者。胺碘酮对预防心力衰竭猝死或延长生存尚无确切有效的证据，且有一定的毒性，因而不推荐预防性应用。

2. 任何心力衰竭并心律失常患者，均应注意寻找和去除各种可能引起心律失常的原因，如心力衰竭未控制，心肌缺血，低钾、低镁血症，以及药物的致心律失常作用，特别是各种正性肌力药和血管扩张剂。

第二十节　心源性休克

心源性休克(cardiogenic shock)是由于心脏本身病变导致急性心排量下降、有效循环血量下降、血压下降和组织灌注不足所形成的一种临床综合征。小儿心源性休克的常见原因为暴发性心肌炎、先天性心脏病、心包填塞、严重心律失常、急性肺梗死、新生儿重度窒息等。

【诊断标准】

1. 原发病症状：症状因原发病不同而异。

2. 临床表现

(1) 休克初期(代偿期)：① 体位性低血压，即血压在坐位和立位时降低，而平卧位可以正常，收缩压变化>10 mmHg，脉压减低；② 神志清醒，烦躁不安，畏寒、心率加快，面色苍白，四肢湿冷，尿量正常或稍减少。

(2) 休克期(失代偿期)：① 出现间断平卧位低血压，收缩压<80 mmHg，脉压<20 mmHg。② 意识模糊；皮肤湿冷，呈大理石样花纹，毛细血管再充盈时间≥3秒；心率更快，脉搏无力，呼吸稍快，肠鸣音减弱。③ 每小时尿量，婴儿<2 ml/(kg·h)，儿童<1 ml/kg。

(3) 休克晚期：① 血压降低且固定不变或不能测出。② 昏迷，肢冷发绀。心率更快或转为缓慢。脉搏微弱或触不到，呼吸急促或缓慢、不整。腹胀，肠麻痹，少尿或无尿。③ 可出现弥散性血管内凝血和多脏器损伤。

具备上述第1项和临床表现的某一期表现，可诊断为心源性休克。

【治疗方案】

(一) 一般治疗

1. 一般处理　患儿平卧，颈部稍抬高，头略后仰。保持安静，必要时使用镇静剂如水合氯醛保留灌肠。发热时应使用退热药或物理降温。及时纠正贫血。

2. 吸氧与纠正酸碱失衡　保持气道通畅，采用鼻塞或面罩给氧。如呼吸有

力，血氧分压下降但二氧化碳分压无明显上升，可使用鼻塞连续持续正压呼吸(CPAP)装置，维持 $PaO_2 \geqslant 70$ mmHg，经皮氧饱和度≥90%。如呼吸浅表，节律不齐，血氧分压下降伴有二氧化碳分压上升，应使用呼吸机辅助通气。休克常合并代谢性酸中毒，可用碳酸氢钠纠正，参见“感染性休克”一节。

3. 输液及纠正电解质紊乱　有肺、体循环淤血时应严格控制输液量，以免过度扩容引起心力衰竭或肺水肿。首次输液使用10%葡萄糖生理盐水或低分子右旋糖酐，5～10 ml/kg 于10分钟内静脉滴注，休克状态无改善可重复1次。如血压回升、四肢转暖、尿量增多，应减慢输液速度，并根据中心静脉压和肺毛细血管楔压再决定扩容与否。如患儿无体液丢失，每日入量应<50 ml/kg。如有低钾、低镁血症等电解质紊乱，予以纠正。

（二）药物治疗

1. 血管活性药物

(1) 多巴胺：由小剂量开始，根据临床反应逐渐加量。常用剂量每分钟2～10 μg/kg静脉滴注。用药后血压开始上升，如末梢循环不改善，可加用硝普钠。

(2) 多巴酚丁胺：常用剂量每分钟 2～15 μg/kg。多用于心源性休克早期，血压未明显下降的患儿。也可与硝普钠合用。

(3) 异丙肾上腺素：本药有致心律失常作用，仅在多巴胺类药物仍不能有效增加心肌收缩力时使用。常用剂量为每分钟 0.05～1 μg/kg。

(4) 肾上腺素：病情极为严重，对多巴胺类药物反应不良者，可小剂量使用，每分钟 0.05～0.3 μg/kg 静脉滴注。用药后血压上升，但末梢循环不好转者，应加用扩血管药物，或换用其他强心药物。本药也有致心律失常作用。

(5) 硝普钠：是治疗心源性休克时最常用的血管扩张剂。在保证足够前负荷的前提下，常与多巴胺类药物合用，可同时提高血压及改善末梢循环。常用剂量每分钟 1～8 μg/kg 静脉滴注。

(6) 硝酸甘油：主要用于治疗心源性肺水肿。常用剂量每分钟 1～5 μg/kg。

2. 正性肌力药物

(1) 氨力农和米力农：米力农的强心作用优于氨力农，且不良反应少，多用于治疗心脏手术后的低心排和急性心源性休克。可以与儿茶酚胺类药物合用。氨力农负荷量 0.75～1 mg/kg，5分钟内缓慢注射，然后以每分钟 5～10 μg/kg 静脉滴注维持。米力农负荷量 50 μg/kg，10～60 分钟内缓慢注射，然后以0.25～0.75 μg/kg静脉滴注维持。

(2) 洋地黄制剂：不能增加心源性休克时的心排血量，还可诱发心律失常，一般不宜用于心源性休克，只用于伴发快速性心律失常者。在阵发性室上性心动过速时可采用毛花苷C或地高辛饱和法静脉注射治疗。在房颤电复律无效时，为控制心率可应用。同时应密切观察不良反应。

3. 糖皮质激素　用于急性病毒性心肌炎造成的心源性休克，可使用短时间、

大剂量应用。每次静脉滴注甲泼尼龙 5～10 mg/kg，每 6～12 小时 1 次，症状缓解后迅速减量及停药。

4. 改善心肌代谢药物　大剂量维生素 C，每日 2～5 g 静脉滴注。能量合剂即 ATP 20 mg，辅酶 A 50 U，细胞色素 C 30 mg 加入 10%葡萄糖液 100 ml 静脉滴注。果糖二磷酸钠每日 100～200 mg/kg，每日 1 次静脉滴注。磷酸肌酸钠，每日 1 g静脉滴注。

5. 利尿剂　一般不用，可造成有效循环血量不足。仅用于休克纠正后，仍有肺、体循环淤血者。可给予快速利尿剂，常静注呋塞米 0.5～1 mg/kg，必要时可重复。

（三）病因治疗

1. 重症心肌炎或心肌病　大剂量应用糖皮质激素和维生素 C，如上述。

2. 心包填塞　心包穿刺引流，可迅速缓解症状，心包液体可用于病原学及病理学检查。

3. 心律失常　抗心律失常药物多有负性肌力作用及致心律失常作用，一般不宜用于心源性休克。缓慢心律失常及高度房室传导阻滞，引起的心源性休克，尽快安装临时起搏器，病情可迅速改善。快速心律失常首选同步直流电击复律或食管心房超速抑制，恢复窦性心律。室上速可选用毛花苷 C 或去氧肾上腺素（新福林）。室性心动过速可应用利多卡因。使用抗心律失常药物及电复律前，尽量纠正循环衰竭，可以提高成功率。

4. 心脏结构异常　如严重先天性瓣膜或瓣下狭窄，腱索或乳头肌断裂所致急性严重二尖瓣反流，急性主动脉反流等需立即心脏矫治手术，快速逆转严重的循环功能衰竭。

5. 非心肌因素　纠正低氧血症、酸中毒、低血容量、肺栓塞、张力性气胸等。

（四）体外辅助循环　休克时应用各种辅助装置是现代休克治疗的进展之一，可使各种难治性休克得到暂时缓解。主要有主动脉内气囊反搏、心室辅助装置、体外膜肺。

【疗效观察与随访】　治疗中监测中心静脉压和肺毛细血管楔压。密切观察心率、血压、体温、呼吸、尿量、经皮测氧、血气、胸片、心电图、二维超声心动图、血生化等。注意反应各主要脏器功能的指标，有无多脏器功能障碍。

【治疗经验与解析】

1. 心源性休克病情进展甚快，一般在出现后 24 小时内死亡，为此应严密观察病情，不断根据患者的血流动力学、呼吸以及代谢状态进行及时合理的治疗。观察尿量的改变，对病情预后是一项不可忽视的指标。

2. 在血管活性药物的应用中，病情好转后应逐渐减量，不可骤然停药。对心肌功能有益的β受体阻滞剂、钙通道阻滞剂及血管紧张素转换酶抑制剂，可能加重心源性休克患者的低血压，因此在病情稳定之前，不宜使用。莨菪类药物可加快



心率、增加心肌耗氧量，一般不宜使用。如有心动过缓并且有周围血管痉挛明显，可小剂量应用。

（于 莹 吴升华）

第二十一节 β受体功能亢进症

β受体功能亢进症（β receptor hyperfunction），又称为心脏神经官能症，是指由于精神因素等导致自主神经功能紊乱、肾上腺素β受体反应性增强而儿茶酚胺水平正常，引起以心悸、胸闷、心率增快、气短等表现为特征的功能性心血管疾病。

【诊断标准】

1. 临床表现 ① 多见于学龄期年长儿，女性为主。② 常在情绪紧张、焦虑时出现胸闷、心前区一过性位置不固定的刺痛或闷痛、心悸、头晕、气短、多汗、多梦等，间断深吸气并长叹气后胸闷暂时好转。③ 心率增快，第一心音亢进，部分患儿收缩压偏高。

2. 心电图检查 窦性心动过速，Ⅱ、Ⅲ、aVF、V_5、V_6导联有T波低平或倒置，ST段水平下移。

3. 普萘洛尔（心得安）试验 为阳性。先进行心电图检查，口服普萘洛尔0.5 mg/kg（最大量＜20 mg），服药后30、60、120分钟各进行1次心电图检查，心率减慢，ST段恢复正常，T波变为直立为阳性。

4. 血儿茶酚胺检测 水平正常。

5. 治疗试验 应用β受体阻滞剂治疗有效，上述表现消失。

具备上述五项，经心肌酶谱、肌钙蛋白、超声心动图、甲状腺功能等检查排除器质性心脏病、甲亢，可诊断为β受体功能亢进症。

【治疗方案】

（一）心理治疗 详细询问病史，找出诱因。与家长合作，做好患儿的心理疏导工作，合理安排患儿学习和生活。患儿应适当参加文体活动，生活起居时间应有规律性，以缓解精神压力和心理负担，解除学习或生活中的过度紧张、焦虑情绪。

（二）药物治疗

1. β受体阻滞剂 普萘洛尔，每次0.5 mg/kg，每日口服2～3次。支气管哮喘或喘息患儿禁用。美托洛尔（美多心安，倍他乐克），每日1～2 mg/kg，分2～3次口服。阿替洛尔（氨酰心安），每日0.5～1 mg/kg，每日清晨1次口服。服用β受体阻滞剂应注意心率，如出现心动过缓需减量。疗程在2个月以上，停药时需逐渐减量，不要骤停。

2. 谷维素 调节自主神经功能，每日1.5～3 mg/kg，分3次口服。不良反应少，偶有恶心、口干、皮疹。

3. 镇静剂　用于焦虑不安、失眠、精神紧张显著者。地西泮(安定),每次 1～2.5 mg,每日口服 3 次,每次最大量<10 mg。氯硝西泮,每日 0.02～0.2 mg/kg,分 3 次口服。也可口服安神补心胶囊、安神补脑口服液。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察胸闷、心前区刺痛或闷痛、心悸、头晕、气短、多汗、多梦、心率增快等表现的改善情况。1～2 周后复查心电图,观察 ST－T 改变有无恢复正常。

2. 预后　本病经过适当治疗,预后良好。一般口服 β 受体阻滞剂 1～2 周症状明显减轻,复查心电图多恢复正常。维持治疗 2～3 个月后停药。

【治疗经验与解析】　本病在儿科临床上较为多见,许多患儿被误诊为病毒性心肌炎,从而使患儿及其家长有心理负担,这会使患儿更加精神紧张,使症状加重。因此,诊断本病后,心理疏导治疗非常重要。应用 β 受体阻滞剂治疗后,1～2 周内即可见效,但不宜立即停止治疗,应维持治疗 2～3 个月,以后逐渐停药;否则容易引起复发,并加重患儿及其家长的顾虑,甚至丧失信心。

(吴升华　张永梅)

第九章

泌尿系统疾病

第一节　急性肾小球肾炎

急性肾小球肾炎（acute glomerulonephritis）简称急性肾炎，是一类不同病因所致的感染后免疫反应引起的急性弥漫性肾小球炎性病变。其中大多数是A组β溶血性链球菌感染后所致的急性肾炎，称为急性链球菌感染后肾小球肾炎。本病在呼吸道或皮肤的溶血性链球菌感染后1～4周急性起病，多为散发性，四季均可发病。本病多见于5～10岁儿童，2岁以下少见。

【诊断标准】

（一）急性肾小球肾炎

1. 急性起病，1～3周前有前驱感染，如咽炎、腭扁桃体炎、脓皮病等。有链球菌感染的血清学证据，如抗链球菌溶血素O（ASO）升高。

2. 尿常规检查以血尿为主，伴不同程度的蛋白尿。离心尿沉淀红细胞＞5个/高倍视野，不离心尿红细胞＞2～3个/高倍视野，白细胞＜10个/高倍视野，蛋白＋～＋＋＋，一般＜1 g/24 h。

3. 可有水肿、高血压（学龄前儿童＞120/80 mmHg，学龄儿童＞130/90 mmHg）和（或）肾功能不全。

4. 起病6～8周内血清补体降低。

具有上述4项可确诊为急性链球菌感染后肾小球肾炎。

（二）肾外症状性肾炎　引自日本岩山精三的诊断标准。

1. 链球菌前驱感染史。

2. 不同程度水肿。

3. 肾外症状，如高血压、肾功能不全等。

4. 次要条件　① ASO、血沉增高；② 补体降低；③ 循环免疫复合物增高。

（三）肾功能的诊断　引自2001年中华医学会儿科学分会肾脏病学组《小儿肾小球疾病的临床分类、诊断及治疗》。

1. 肾功能正常期　血尿素氮（BUN）、肌酐（Cr）及肌酐清除率（Ccr）正常。

2. 肾功能不全代偿期　血BUN、Cr正常，Ccr为每分钟50～80 ml/1.73 m^2。

3. 肾功能不全失代偿期　血BUN≥15 mmol/L，血Cr≥176 μmol/L，Ccr为每分钟30～50 ml/ 1.73 m^2。

4. 肾衰竭期（尿毒症期） Ccr 为每分钟 10～30 ml/1.73 m^2，血 Cr＞353.6 μmol/L，并出现临床症状，如疲乏、不安、胃肠道症状、贫血、酸中毒等。

5. 终末期　Ccr 每分钟＜10 ml/1.73 m^2，如无肾功能替代治疗则难以生存。

【治疗方案】

（一）一般治疗

1. 休息　卧床休息 1～2 周，待水肿消退、肉眼血尿消失、血压正常即可下床活动，以后限制活动 1～2 个月，3 个月内避免剧烈运动。一般 2～3 个月后尿常规好转可上学。尿常规正常 3 个月后可恢复体力活动。

2. 饮食　一般为高糖、低蛋白、低盐、适量脂肪饮食。蛋白质每日 1 g/kg，如氮质血症明显，给予优质蛋白每日 0.5 g/kg。食盐每日 1～2 g。有严重水肿、少尿时限水、限盐（每日＜60 mg/kg）。尿量恢复，水肿消退后过渡到正常饮食。

（二）药物治疗

1. 抗生素　应用青霉素每日 10 万～40 万 U/kg，分 2 次静脉滴注，连用 10～14 日，过敏者改用红霉素或其他大环内酯类药物等。

2. 利尿　用于限水、限盐、卧床后仍有水肿、少尿、高血压者，可用氢氯噻嗪（双氢克尿塞）每日 1～3 mg/kg 口服，禁用保钾利尿剂及渗透性利尿剂。严重者用呋塞米（速尿）每次 1～2 mg/kg，肌内注射或静脉推注，必要时 6～8 小时后重复应用。

3. 降血压　用于限水、限盐、利尿、卧床后舒张压仍＞90 mmHg（12 kPa）者。首选硝苯地平（心痛定）每次 0.2～0.3 mg/kg，每日 3～4 次口服。肼屈嗪每日 1～2 mg/kg，分 3 次口服。严重高血压者可肌内注射利血平，每次 0.07 mg/kg（最大量每次＜1.5 mg），以后按每日 0.02 mg/kg，分 3 次口服维持。

4. 严重病例治疗

(1) 严重循环充血：用呋塞米（速尿）治疗，方法同上。酚妥拉明每次 0.1～0.2 mg/kg，每次用量＜5 mg，缓慢静脉推注。伴高血压者应用降压药。表现为肺水肿者，加用硝普钠，5～20 mg 加入 100 ml 葡萄糖溶液中，以每分钟 1 μg/kg 速度静脉滴注，每分钟最大≤8 μg/kg。用药时严密监测血压，随时调整药物滴速，以防发生低血压。滴注时吊瓶、输液管等用黑纸包裹，以免药物遇光分解。对难治病例可采用腹膜透析或血液滤过治疗。

(2) 高血压脑病：可用硝普钠，方法同上。或用二氮嗪每次 3～5 mg/kg，于 0.5～1分钟内静脉推注，必要时 30 分钟后重复 1 次。同时静脉推注呋塞米 2 mg/kg。发生惊厥者应用止痉剂西地泮（安定），每次 0.3～0.5 mg/kg 缓慢静脉推注，一次总量≤10 mg，推注速度每分钟 1～2 mg。必要时 1/2～1 小时后可重复一次，24 小时内可用 2～4 次。辅以吸氧。

(3) 急性肾功能不全：保持水、电解质和酸碱平衡，纠正高血钾。供给热量每日 125.5～167.3 kJ（30～40 kcal）/kg。多巴胺每分钟 3～5 μg/kg 静脉滴注，酚

妥拉明每分钟 5 μg/kg 静脉滴注，然后应用呋塞米每次 1～2 mg/kg。严格控制液体入量。每日液体入量＝前 1 日尿量＋不显性失水(每日 10～15 ml/ kg)＋ 吐泻丢失量－内生水量(每日 100 ml/m²)。达到透析指征时尽早进行透析治疗。

【疗效观察与随访】

1. 观察指标　治疗后观察尿量、血压、水肿的变化。复查血沉、补体、BUN、Cr、尿常规，观察其变化。严重患者注意观察心率、呼吸、血压、肝脏大小、肾功能、血钾、血钠、血气分析变化。

2. 治愈标准　2 周左右水肿消退，血压正常，尿量正常，4～6 周尿常规检查基本正常为治愈。少数患者镜下血尿可持续 6 个月至 1 年或更久。本病预后良好，痊愈率 90%～95%。严重病例死亡率＜1%～2%，转为慢性肾炎者＜2%。如在病程 4 周时少尿、高血压仍无改善甚至加重，应高度怀疑急进性肾炎。

3. 肾活检指征　典型病例、恢复顺利者不必进行肾活检。具有以下情况之一可进行肾活检：① 少尿＞1 周或进行性尿量与肾小球滤过率下降；② 病程＞2 个月且无好转趋势；③ 持续低补体血症＞8 周；④ 持续性蛋白尿和血尿＞6 个月；⑤ 发展成肾病综合征。

【治疗经验与解析】

1. 在治疗中，为彻底清除残存的链球菌感染，多静脉滴注青霉素，青霉素应用的时间可延至 2 周左右。由于急性肾炎的血压升高主要由于水钠潴留所致的容量依赖性高血压，应首先通过利尿而降压，如效果不佳可用硝苯地平等。卡托普利对容量依赖性高血压效果不佳。

2. 与肾病综合征不同，本病由于有循环充血状态，不可应用低分子右旋糖酐或羟乙基淀粉(706 代血浆)，以免引起渗透性肾病及诱发急性肾衰竭。

3. 少尿＞1 周，无尿＞3 日，即应警惕急性肾衰竭，须密切观察血 Cr、BUN、血钾变化。应用小剂量多巴胺(每分钟 3～5 μg/kg)，可扩张肾血管，不增加心率，不升高血压，使肾小球滤过率增加，排出钠与肌酐增多，结合应用呋塞米，疗效较好。

4. 在病程 2～3 周，患儿尿量增多，如果水肿无减轻或反而加重，应检查是否补液过多或未控制钠盐摄入量。

(刘光陵　任献国　吴升华)

第二节　肾病综合征

肾病综合征(nephrotic syndrome)简称肾病，是由于肾小球滤过膜对血浆蛋白通透性增加，大量血浆蛋白自尿中丢失，并引起一系列病理生理改变的一个临床综合征。根据病因和发病年龄可分为三类：① 先天性肾病综合征；② 原发性肾病综合征；③ 继发性肾病综合征，如继发于过敏性紫癜、系统性红斑狼疮等疾病，以及药物、金属中毒等情况者。本节主要叙述原发性肾病综合征。

【诊断标准】　引自 2009 年中华医学会儿科学分会肾脏病学组《激素敏感、复

发/依赖肾病综合征诊治循证指南》。

（一）原发性肾病综合征诊断

1. 大量蛋白尿　1周内3次尿蛋白定性＋＋＋～＋＋＋＋，或随机或晨尿尿蛋白/肌酐（mg/mg）≥2.0，24小时尿蛋白定量≥50 mg/kg。

2. 低蛋白血症　血浆白蛋白＜25 g/L。

3. 高脂血症　血浆胆固醇＞5.7 mmol/L。

4. 不同程度的水肿。

具备以上4项可诊断本病，其中以1和2项为诊断的必要条件。

（二）临床分型诊断

1. 按临床表现分型

(1) 单纯型肾病：只有上述表现者。

(2) 肾炎型肾病：除以上表现外。尚具有以下四项之一项或多项者：① 2周内分别3次以上离心尿检查红细胞≥10个/高倍镜视野，并证实为肾小球源性血尿者；② 反复或持续高血压（学龄儿童≥130/90 mmHg，学龄前儿童≥120/80 mmHg），并除外使用糖皮质激素等原因所致；③ 肾功能不全，并排除由于血容量不足等所致；④ 持续低补体血症。

2. 按糖皮质激素疗效分型

(1) 激素敏感型肾病：以泼尼松足量，即每日2 mg/kg或60 mg/m^2治疗≤4周尿蛋白转阴者。

(2) 激素耐药型肾病：以泼尼松足量治疗＞4周尿蛋白仍阳性者。

(3) 激素依赖型肾病：指对激素敏感，但连续2次减量或停药2周内复发者。

（三）肾病复发与频复发

1. 复发　连续3日，晨尿蛋白由阴性转为＋＋＋或＋＋＋＋，或24小时尿蛋白定量≥50 mg/kg或尿蛋白/肌酐（mg/mg）≥2.0。

2. 频复发　指肾病病程中半年内复发≥2次，或1年内复发≥3次。

【治疗方案】

（一）一般治疗

1. 休息　高度水肿、大量蛋白尿、严重高血压、低血容量、并发感染者须卧床休息，卧床者应在床上转动体位，以避免血管栓塞并发症，病情缓解后活动量逐渐增加。病情缓解3～6个月后可逐渐参加学习，但应避免过劳。

2. 饮食与营养　高度水肿及严重高血压时应短期严格限制盐和水，一般疾病活动期供盐以每日1～2 g为宜；进食水量一般还要考虑尿量、不显性失水量、内生水量等指标。蛋白质摄入以高生物价的优质动物蛋白（乳、鱼、蛋、禽、牛肉）等为宜，蛋白质摄入以每日1.5～2 g/kg为宜；氮质血症者（血尿素氮＞10.7 mmol/L）时蛋白质摄入应限制。在应用激素过程中，每日应给予维生素D 400 U及钙剂

400～800 mg。同时考虑患儿初用激素时可能食欲增强，应掌握“少食多餐，总量适当”的原则。

3. 防治感染　保持皮肤清洁，预防皮肤感染；常规预防接种应在肾病缓解后，停用糖皮质激素 3 个月以上再进行。如接种水痘疫苗则应暂停糖皮质激素及免疫抑制剂治疗。

4. 利尿　对激素耐药或使用激素之前，水肿较重伴尿少者可配合使用利尿剂，但需密切观察出入水量、体重变化及电解质紊乱。

(1) 氢氯噻嗪：每日 1～3 mg/kg，每 6 小时 1 次口服，无效时可加用螺内酯，每日 1～3 mg/kg，分为 4 次口服。

(2) 呋塞米：每次 1～2 mg/kg，静脉推注，先从小剂量开始。需慎用，防止因大量利尿剂而加重血容量不足，诱发低血容量性休克或血栓形成。因此一般不单独进行肌内注射或静脉推注，与低分子右旋糖酐合用，方法见下述。

(3) 扩容加利尿方法：有严重的低蛋白血症时可用低分子右旋糖酐每次 5～10 ml/kg 静脉滴注，可加入多巴胺、酚妥拉明，均为每分钟 2～3 μg/kg 静脉滴注，以扩张血管、增加肾血流量，滴毕后静脉推注呋塞米 1～2 mg/kg，可获满意利尿效果。必要时可重复 1～2 次。

(二) 激素敏感型肾病的治疗　主要引自 2009、2010 年中华医学会儿科学分会肾脏病学组《激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南》、《激素耐药型肾病综合征诊治指南》。

1. 初发肾病的治疗

(1) 糖皮质激素治疗：可分两个阶段：① 诱导缓解阶段：足量泼尼松（泼尼松龙）每日 60 mg/m^2 或 2 mg/kg（按身高的标准体重计算），最大剂量每日 80 mg，先分 3 次口服，尿蛋白转阴后改为每日早晨顿服，疗程 6 周。② 巩固维持阶段：隔日早晨顿服 1.5 mg/kg 或 40 mg/m^2（最大剂量每天60 mg），共 6 周，然后逐渐减量，每 2～4 周减量 2.5～5 mg 至停药。

应用激素时应注意：① 初发肾病 90％患儿在 4 周内尿蛋白转阴，为激素敏感型肾病。激素治疗的中疗程方案为疗程 6 个月，多适用于初治患者或治疗 4 周内尿蛋白转阴者；② 初始治疗泼尼松的最大剂量一般为每日60 mg，对＞4 岁的男童，最大剂量可用至每日 80 mg，更为有效；③ 对＜4 岁的初发肾病患儿，每日泼尼松 60 mg/m^2 用 4 周，然后改为隔日 60 mg/m^2 用 4 周，以后每 4 周减 10 mg/m^2 至停药。

(2) 激素加环孢素 A（CSA）治疗：仅对部分＜7 岁、发病时血清总蛋白＜44 g/L的患儿，可考虑用 3 个月泼尼松加 2 个月 CSA 的疗法。泼尼松每日 60 mg/m^2 用 6 周，然后改为隔日 40 mg/m^2 用 6 周，在尿蛋白转阴后 3 日加 CSA 每日150 mg/m^2 用 8 周。

2. 非频复发肾病的治疗

(1) 积极寻找复发诱因，积极控制感染，少数患儿控制感染后可自行缓解。

(2) 激素治疗：

• 重新诱导缓解：泼尼松(泼尼松龙)每日 60 mg/m² 或 2 mg/kg(按身高的标准体重计算)，最大剂量每日 80 mg，先分次口服或早晨顿服，直至尿蛋白连续转阴 3 日后改为 40 mg/m² 或 1.5 mg/kg 隔日早晨顿服 4 周，然后用 4 周以上的时间逐渐减量。

• 在感染时增加激素维持量：患儿在隔日口服泼尼松出现上呼吸道感染时，改隔日口服激素治疗，为同剂量每日口服，连用 7 日后再减到原剂量。

3. 频复发肾病和激素依赖型肾病的治疗

(1) 激素的使用：

• 拖尾疗法：在上述巩固维持阶段中泼尼松减量时，每 4 周减量 0.25 mg/kg，给予能维持缓解的最小有效剂量(0.25～0.5 mg/kg)，隔日口服，连用 9～18 个月。

• 在感染时增加激素维持量：患儿在隔日口服泼尼松 0.5 mg/kg 时出现上呼吸道感染时，改隔日口服激素治疗为同剂量每日口服，连用 7 日后再减到原剂量。

• 改善肾上腺皮质功能：因肾上腺皮质功能减退患儿复发率高，对频复发肾病患儿可用氢化可的松，每日口服 7.5～15 mg，或静脉滴注促肾上腺皮质激素(ACTH)来预防复发，给予 ACTH 每日 0.4 U/kg，每日总量<25 U，静脉滴注 3～5 日。对激素依赖型肾病患儿，在每次激素减量前，先给予 ACTH 每日 0.4 U/kg，每日总量<25 U，静脉滴注 3～5 日，然后激素减量，再用 1 次 ACTH 以防复发。每次激素减量均按上述处理，直至停激素。

• 更换激素种类：可更换泼尼松为地夫可特(Deflazacort)、曲安西龙、康宁克通 A、地塞米松等。

(2) 免疫抑制剂治疗：

• 环磷酰胺(CTX)：口服剂量每日 2～3 mg/kg，疗程 8 周，总剂量≤200 mg/kg。也可静脉冲击治疗，每日 8～12 mg/kg，每 2 周连用 2 日，总累积量≤200 mg/kg，达到累积量停药；或每个月 1 次，每次剂量 500～750 mg/m²，共 6 次或达到累积量停药。均是加入生理盐水 100 ml 中，维持 1～2 小时静脉滴注，随即给予1/4～1/5张力含碳酸氢钠的液体 30～50 ml/kg 静脉滴注，液体量控制在 2 000 ml/m²，以保持足够尿量并碱化尿液，防止出血性膀胱炎。近期不良反应有白细胞减少、肝功能损害，远期不良反应为性腺的损伤。每 1～2 周查血常规，白细胞<4×10⁹/L 应减少剂量，白细胞<3×10⁹/L 应停药。

• 环孢素 A：用于糖皮质激素、环磷酰胺冲击疗法均失败者。在诱导缓解阶段，口服初始剂量每日 3～7 mg/kg 或 100～150 mg/m²，分 2 次口服，间隔 12 小时，于服药后 1～2 周查 CSA 血药浓度，调整剂量使血药谷浓度维持在 100～120 ng/ml，诱导期 3～6 个月，连续使用 CSA 3 个月蛋白尿减少不足 50%，即认为 CSA 耐药，应停用 CSA 改用其他治疗；有效则诱导 6 个月后进入巩固维持

阶段。在巩固维持阶段，CSA 缓慢减量，每月减少 0.5 mg/kg，减至每日 1 mg/kg 时维持，总疗程 1～2 年。CSA 不良反应为肾间质小管的不可逆损伤，须每 3 个月检测 1 次肾功能和肾小管功能，如血 Cr 比治疗前基础值升高 30%，或有肾小管功能异常，则将环孢素 A 减量 25%～50%。尿 N-乙酰-β-氨基葡萄糖苷酶升高是肾毒性的早期指标。其他不良反应有高血压、高尿酸血症、高钾和低镁血症、钠潴留、多毛、牙龈增生等。已有肝肾功能损害、感染、肾小管间质损害、近 2 个月用过免疫抑制剂的患者不宜应用 CSA。

• 吗替麦考酚酯(MMF)：可用于 CSA 耐药者。剂量为每日 20～30 mg/kg 或 800～1 200 mg/m^2，分 2 次口服。每日最大剂量 1 g，维持血药谷浓度在 2.5～4.0 mg/L，诱导期 4～6 个月，诱导期后，每 3～6 个月每日减少 10 mg/kg 维持治疗，总疗程 12～24 个月。连续使用 MMF 4 个月无效者可列为 MMF 耐药。不良反应主要有胃肠道反应和感染，少数患者出现骨髓抑制，如贫血、白细胞减少、肝脏损害。

• 他克莫司(FK506，TAC)：剂量为每日 0.10～0.15 mg/kg。根据血药浓度监测的结果调整剂量，开始 1 个月内每 1～2 周监测 TAC 的血药浓度，以后每 2～4 周监测 TAC 的血药浓度，有效血浓度维持在 5～10 μg/L。诱导期 3～6 个月，连续使用 TAC 3 个月蛋白尿减少不足 50%，即认为 TAC 耐药，应停用 TAC 改用其他治疗；有效则诱导 6 个月后逐渐减量维持，每 3 个月减 25%，总疗程 12～24 个月。不良反应有厌食、恶心、呕吐、腹痛、头痛、失眠、一过性肾功能损害等。治疗期间须每 3 个月检测 1 次肾功能和肾小管功能，尿 N-乙酰-β-氨基葡萄糖苷酶升高是肾毒性的早期指标。

• 利妥昔单抗(RTX)：美罗华。用于对上述治疗无效或不良反应严重者。可与其他免疫抑制剂合用。初始剂量为 150～188 mg/m^2，加入 5%葡萄糖液500 ml，维持 4 小时静脉滴注。2 周后进行第 2 次，用量 300～375 mg/m^2，加入 5%葡萄糖液 500 ml，维持 6～8 小时静脉滴注。也可每周 1 次，用量 300～375 mg/m^2，连续使用 1～4 次。每次应用前 30 分钟给予地塞米松 5 mg、异丙嗪 12.5～25 mg 肌内注射，以防过敏反应。

• 长春新碱(VCR)：剂量为 1 mg/m^2，每次最大量<2 mg，每周 1 次加入生理盐水静脉滴注，连用 4 周，然后 1.5 mg/m^2，每个月 1 次，连用 4 个月。能诱导 80%激素依赖型肾病缓解，对部分使用 CTX 后仍频复发的患儿可减少复发次数。不良反应有恶心、呕吐、白细胞减少、神经系统毒性如足趾麻木。如白细胞计数<4×10^9/L 或肝功能异常应停药。

(3) 免疫调节剂治疗：一般作为激素辅助治疗，适用于常伴感染、频复发或激素依赖者。左旋咪唑剂量 2.5 mg /kg，隔日用药，疗程 6 个月。

（三）激素耐药型肾病的治疗

1. 未进行肾脏病理检查的治疗：应用激素序贯疗法与 CTX 冲击治疗(激素口

服-激素冲击-CTX冲击)。在初发肾病治疗的诱导缓解阶段,每日口服泼尼松2 mg/kg治疗4周后尿蛋白仍阳性时,可考虑用大剂量甲泼尼龙冲击治疗,每次15~30 mg/kg,每次最大剂量<1 g,加入10%葡萄糖液100 ml中,每日1次维持1~2小时静脉滴注,连用3日为1个疗程。有活动性感染、高血压、胃肠道溃疡、活动性出血者慎用。甲泼尼龙冲击治疗1个疗程后如果尿蛋白转阴,泼尼松按激素敏感型肾病的治疗方案减量;如尿蛋白仍阳性者,应加用免疫抑制剂,包括CTX冲击治疗,方法同上述。同时隔日早晨顿服2 mg/kg泼尼松,以后每2~4周减5~10 mg,后以一较小剂量长期隔日顿服维持,少数可停用。如泼尼松足量治疗>4周尿蛋白仍阳性者,应尽早进行肾组织活检明确病理类型。

2. 根据病理类型的治疗

(1) 微小病变型:① CTX:方法同上述,冲击治疗比口服效果好;② CSA:口服治疗3个月50%病例缓解;③ 雷公藤总苷:每日1 mg/kg,分3次口服,每日最大量<60 mg,疗程3~6个月。双倍剂量即每日2 mg/kg,适用于大量蛋白尿与单倍剂雷公藤量治疗无效的患者,分3次口服,持续服用1个月,减半量维持2个月,再减为隔日早晨顿服3个月,无复发即可停药。不良反应有性腺毒性作用、肝功能受损、骨髓抑制、胃肠道反应等。

(2) 局灶性节段性肾小球硬化:① CSA:剂量与疗程同上述,维持血药谷浓度100~200 μg/L,如<100 μg/L时,可或增加CSA剂量每日1 mg/kg;如>200 μg/L时,则减少CSA剂量每日0.5~1 mg/kg。② 他克莫司:比CSA更安全有效,剂量与疗程同上述。③ 大剂量甲泼尼龙冲击治疗序贯泼尼松和CTX冲击:大剂量甲泼尼龙冲击治疗,每日15~30 mg/kg静脉滴注,连用3日为1个疗程,间隔1周后可重复使用,应用1~3个疗程。结束后48小时继续口服泼尼松2 mg/kg,隔日早晨顿服。而后给予CTX冲击治疗,方法同上述,疗程6个月至1年。④ 单独CTX冲击,每月1次共6次,同上述。⑤ 长春新碱(VCR)冲击治疗:剂量为0.075~0.01 mg/kg或1.5 mg/m^2,每次最大量<2 mg,每周1次加入生理盐水静脉滴注,连用4周,然后每月1次静脉滴注,连用4个月。⑥ 双冲击疗法:大剂量甲泼尼龙冲击治疗,连用3日,第4日用CTX冲击1次,每2~4周双冲击1次,共6次。

(3) 系膜增生性肾小球肾炎:应用CTX冲击治疗、CSA、他克莫司或雷公藤总苷,方法同上述。

(4) 膜增生性肾小球肾炎:① 大剂量甲泼尼龙冲击治疗序贯泼尼松和CTX冲击,同上述;② CSA、他克莫司或吗替麦考酚酯,剂量与疗程同上述。

(5) 膜性肾病:① 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI):见下述;② 血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB):见下述;③ CSA加低剂量泼尼松:用于大量蛋白尿、肾功能恶化或ACEI、ARB治疗无效者。CSA剂量同上述,泼尼松每日0.5~1 mg/kg口服,疗程6个月。④ 咪唑立宾:每日2~3 mg/kg,分3次口服,疗程4~6个月。不良反应有腹痛、食欲不振、白细胞减少、皮疹等。⑤ 他克莫司:同上述。⑥ 免疫球

蛋白：每次 200～400 mg/kg 静脉滴注，连用 3～5 日为 1 个疗程。每 3 周重复 1 个疗程，共治疗 10 个月。

（四）辅助治疗

1. ACEI 与 ARB　可控制高血压，降低蛋白尿和维持肾功能。肾功能减退者减少用量或不用。

（1）ACEI：临床常用卡托普利，每日 0.3 mg/kg，分 3 次口服，最大剂量每日 4 mg/kg，疗程 6 个月，不良反应有咳嗽、血钾与肌酐升高、胃肠道反应、皮疹等。依那普利每日 0.05～0.1 mg/kg，每日 1 次口服，疗程 3～6 个月，不良反应有头痛、低血压、胃肠道反应、皮疹、肝肾功能损害等。贝那普利每日 0.1～0.3 mg/kg，每日 1 次。开始时用小剂量，血压仍正常时可加量，疗程 6 个月。不良反应有低血压、胃肠道反应、皮疹、肝肾功能损害等。

（2）ARB：氯沙坦剂量为每日 1～2 mg/kg，每日 1 次。开始时用小剂量，血压仍正常时可加量，疗程 6 个月。不良反应有腹痛、乏力、低血压、肌肉痛、皮疹、血管神经性水肿、胃肠道反应、肝功能损害、贫血等。缬沙坦剂量为每日 1～1.5 mg/kg，每日 1 次。开始时用小剂量，血压仍正常时可加量，疗程 6 个月。不良反应有头痛、头晕、腹痛、背痛、乏力、咳嗽、低血压、肌肉痛、皮疹、血管神经性水肿、胃肠道反应等。

2. 抗凝及纤溶药物疗法　适用于伴有高凝状态的病例，尤其是膜增生性肾炎等严重病理类型。

（1）肝素：每日 1 mg/kg，加入 10%葡萄糖液 50～100 ml 中静脉滴注，每日 1 次，2～4 周为 1 个疗程，病情好转后改口服抗凝药维持治疗；或皮下注射每次 1 mg/kg，12 小时 1 次；或低分子肝素（速碧凝）每日 85 U/kg 皮下注射，每日 1～2 次。病情好转后改口服抗凝药维持治疗。

（2）双嘧达莫（潘生丁）：每日 5～10 mg/kg，分 3 次口服，6 个月为 1 个疗程。

（3）尿激酶：一般剂量 3 万～6 万 U/d，持续静脉滴注，1～2 周为 1 个疗程。亦可应用链激酶治疗。

（4）川芎嗪：每次 4 mg/kg，加入 10%葡萄糖液 100～200 ml 中静脉滴注，每日 1 次，1 个月为 1 个疗程。有类似肝素样的抗凝作用，使肾病时血浆纤维蛋白原减少，血小板聚集率下降。

（5）阿魏酸哌嗪（保肾康）：每次 100～150 mg，每日 3 次口服，疗程 2～3 个月。

3. 调脂药物　可降低血液中的胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白，升高高密度脂蛋白，在一定程度上降低肾小球硬化的速度。有高脂血症者可使用调脂药物如他汀类药物。

（1）辛伐他汀：用于年长儿，每日 0.2～0.4 mg/kg，晚间 1 次口服。疗程 6 个月以上。严重肾功能不全者慎用或不用。不良反应有一过性胃肠道反应、胃肠胀气、乏力、头痛、肌肉痛、皮疹、过敏反应、转氨酶升高等。

(2) 氟伐他汀：用于年长儿，每日 0.2～0.4 mg/kg，晚间 1 次口服。疗程 6 个月以上。严重肾功能不全者慎用或不用。不良反应有胃肠道反应、失眠、皮疹、血管神经性水肿、转氨酶升高、感觉减退等。

(3) 血脂康：用于年长儿，每日 2 粒，分 2 次口服。不良反应有胃肠道反应、肝功能损害、乏力、头痛、肌肉痛、皮疹等。用药期间定期查肝功能。

4. 中药制剂　有肾小管与间质病变的患儿可加用冬虫夏草制剂，其能改善肾功能，减轻毒性物质对肾脏的损害，同时可以降低血液中的胆固醇和甘油三酯。如伴有肾功能不全可考虑加用大黄制剂。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中注意观察尿蛋白、血压、水肿、尿量等。注意有无感染、低血容量休克、电解质紊乱、血管栓塞、急性肾功能不全、肾上腺危象、弥散性血管内凝血等并发症表现。

2. 转归判定　① 临床治愈：完全缓解，停止治疗＞ 3 年无复发。② 完全缓解：血常规、生化及尿检查完全正常。③ 部分缓解：尿蛋白阳性＜＋＋＋。④ 未缓解：尿蛋白≥＋＋＋。

【治疗经验与解析】

1. 肾炎型肾病与急性肾小球肾炎两者均有水肿、少尿，但病理生理特点不同。急性肾小球肾炎有循环充血状态，应用呋塞米可减少严重水肿及利尿；肾病综合征则有效循环血容量不足，单独应用呋塞米可加重有效循环血容量不足，诱发低血容量性休克，也容易造成肾小管急性损伤。因此，遇到严重水肿、少尿的患儿，在未明确是急性肾炎还是肾病综合征之前不宜盲目应用呋塞米。肾病综合征的利尿应该用缓和的利尿剂如口服氢氯噻嗪。而呋塞米应结合低分子右旋糖酐应用，不宜单独肌内注射或静脉推注。

2. 在饮食方面，水肿严重者可短期低盐饮食，不应戒盐，病情缓解后不必继续限盐，以防低钠血症。对低蛋白血症患儿，不主张静脉输注白蛋白。因为输注的白蛋白多在 48 小时内从尿中排出，不能起到改善低蛋白血症的作用。相反，反复输注白蛋白或高蛋白饮食可加重肾脏上皮细胞损害，促进肾小球硬化，使肾病缓解延迟。静脉输注白蛋白之后应用呋塞米以利尿消肿，不如静脉输注低分子右旋糖酐、多巴胺、酚妥拉明结合应用呋塞米。

3. 在诊断激素耐药型肾病前，需重新评估泼尼松的诱导缓解剂量是否足量，是否连续使用，是否规范，是否存在导致激素耐药的因素如感染、肾小管病变、肾静脉血栓形成，或同时使用了影响激素疗效的药物如苯妥英钠或利福平等。一旦明确诊断后需尽早进行肾活检，了解病理类型，根据病理类型选择治疗方案。

4. 激素耐药的一部分原因与糖皮质激素受体的敏感性下降有关。可服用小剂量左甲状腺素钠，每日 1～2 μg/kg，可增加该受体的敏感性，促进缓解。小剂量酮康唑，即每日 50 mg 口服，与 CSA 联用，可提高 CSA 血药浓度，减少 CSA 用量，不仅能达到同样疗效，还可减轻肾损害的发生率。每日单次口服较小剂量 CSA，

可提高血药浓度，对谷浓度无影响，能达到同样的治疗效果，同时可减少不良反应，并增加患儿的依从性。

5. 肾病综合征患儿水肿，皮下组织中水分多，肌内注射时药物吸收差，并易外渗，易引起局部糜烂与感染，严重时发生臀部坏死性脓肿，因此对肾病患儿尽量避免肌内注射给药。

6. 免疫抑制剂的选择应严格掌握适应证。单一免疫抑制剂可解决问题的，决不要使用两种或两种以上，力求避免不良反应；当病情需要联合使用免疫抑制剂时，需注意应该使用不同作用位点的免疫抑制剂，避免同时使用作用于同一位点的多种免疫抑制剂。

7. 强调个体化治疗。对于一个初治的肾病患者来说，首先需给予足量的免疫抑制剂，当病情获得缓解，尿蛋白转阴后，就要考虑减少免疫抑制剂的剂量，控制在一个维持治疗水平，以图获得长期缓解。可根据细胞免疫功能（CD4、CD8）或肾脏病理类型，选用合适的免疫抑制剂治疗。对于 $CD4^{+}$ 的 T 细胞增高、激素依赖型的患者，应用 CSA、TAC 疗效较好。对于未进行肾脏病理检查的激素耐药型患儿，CTX 是治疗的首选。对微小病变型的激素耐药患者，CTX 更为有效。膜性肾病的少部分患者可自行缓解，日文杂志报道大剂量免疫球蛋白治疗有效。对青春期患儿选择免疫抑制剂时，为避免性腺不良反应，CSA 或 TAC 是首选。其他新型免疫抑制剂的应用，如西罗莫司、来氟米特、多种单抗和生物制剂，正在探讨之中。

（刘光陵　何文兵　吴升华）

第三节　乙型肝炎病毒相关性肾炎

乙型肝炎病毒相关性肾炎（hepatitis B virus - associated glomerulonephritis）是由乙型肝炎病毒（HBV）的慢性感染产生免疫复合物沉积于肾脏而导致的免疫复合物性肾小球疾病。多在 2～12 岁发病，90%患儿为男童。临床表现大多为肾病综合征，也表现为非肾病范围的蛋白尿和镜下血尿，而肉眼血尿、高血压和肾功能不全较少。患儿大多无肝脏病症状或体征，近半数患儿丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高。近半数患儿 C_3 轻度降低。

【诊断标准】　引自 2010 年中华医学会儿科学分会肾脏病学组《儿童乙型肝炎病毒相关性肾炎诊断治疗指南》。

1. 血清乙肝病毒标志物阳性　大多数为 HBsAg、HBeAg 和 HBcAb 同时阳性（俗称大三阳），少数为 HBsAg、HBeAb 和 HBcAb 同时阳性（俗称小三阳），个别血清 HBsAg 阴性但 HBV - DNA 阳性。

2. 患肾病或肾炎并除外其他肾小球疾病　大多数表现为肾病综合征，少数表现为蛋白尿和血尿。

3. 肾小球中有 1 种或多种 HBV 抗原沉积　大多有 HBsAg、HBcAg 或 HBeAg 在肾小球沉积。

4. 肾脏病理改变 绝大多数为膜性肾病，少数为膜增生性肾炎和系膜增生性肾炎。

确诊标准为：① 同时具备上述第1、2和3项依据。② 同时具备上述第1、2条依据，并且第4条依据中为膜性肾病。③ 个别患者具备上述第2和3条依据，血清乙肝病毒标志物阴性也可确诊。

【治疗方案】 主要引自2010年中华医学会儿科学分会肾脏病学组《儿童乙型肝炎病毒相关性肾炎诊断治疗指南》。

（一）一般治疗 注意休息，适当增加饮食中的蛋白质，补充维生素。本病有一定自发缓解倾向，轻症患儿可采用利尿消肿等对症治疗和抗凝、ACEI等辅助治疗，也可能获得缓解。

（二）抗病毒治疗

1. 适应证 ① 血清HBV-DNA≥10^5拷贝/ml（HBsAg阴性者血清HBV-DNA≥10^4拷贝/ml），伴血清ALT上升超过正常上限2倍的患者。② 存在大量蛋白尿，血清ALT水平在正常上限的2倍内，但HBV-DNA≥10^5拷贝/ml也可考虑抗病毒治疗。

2. 重组α干扰素

(1) 剂量和疗程：每次300～600万U/m^2（≤1 000万U/m^2），每周皮下或肌内注射3次，疗程至少3个月。高剂量、长疗程（12个月）的疗效好于普通剂量（100～300万U/m^2）。

(2) 疗效预测：有下列因素者可取得较好的病毒学应答，① 治疗前ALT水平高；② HBV-DNA＜2×10^8拷贝/ml；③ 女性；④ 病程短；⑤ 非母婴传播；⑥ 对治疗的依从性好。

(3) 不良反应及处理：参见“乙型病毒性肝炎”一节。

3. 拉米夫定 对不耐受或不愿意干扰素治疗的患者，可应用拉米夫定治疗。每次3 mg/kg，每日1次口服，疗程至少1年。治疗前ALT水平较高或长时间（5年）治疗者，HBsAg血清学转换率高，但发生病毒耐药变异增多。治疗后1年仍可检出HBV-DNA或HBV-DNA拷贝数下降不到2个数量级者，应改用其他抗病毒治疗（可先重叠用药1～3个月）。该药主要通过肾脏代谢，内生肌酐清除率低于50 ml/min的患者应减少剂量。

（三）免疫调节治疗 胸腺素α_1每次1.6 mg，每周2次皮下注射，疗程6个月。胸腺素α_1与干扰素合用可提高HBsAg血清学转换率。

（四）免疫抑制剂治疗

1. 糖皮质激素 不推荐单独应用糖皮质激素治疗，因糖皮质激素可延缓宿主清除HBV的能力，并有促进HBV在细胞复制的潜在危险。对于大量蛋白尿患者的抗病毒治疗疗效欠佳，或病理检查为膜增生性肾小球肾炎者，可在抗病毒治疗的基础上加用糖皮质激素，激素疗程不宜过长，＜3个月。

2. 细胞毒性药物　不推荐单独应用细胞毒性药物治疗，免疫抑制可能加快HBV复制。表现为膜性肾病的患者，不推荐应用细胞毒性药物治疗。对于病理检查为膜增生性肾小球肾炎者，无活动性肝炎者，可联合应用拉米夫定与吗替麦考酚酯或来氟米特，细胞毒性药物疗程不宜过长，<3个月。

（五）辅助治疗　血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（ARB）、他汀类调脂药物、抗凝药等对本病有一定疗效，可以与抗病毒药物联合应用，参见“肾病综合征”一节。有肝功能异常者可应用保肝药物治疗，参见“甲型病毒性肝炎”一节。

【疗效观察与随访】

1. 干扰素应用后监测与随访　治疗前应检查肝肾功能、血常规、血糖、甲状腺功能、尿常规和尿蛋白定量，血清乙肝病毒学指标应包括HBV-DNA基线水平。开始治疗后第1个月，应每1～2周检查1次血常规，以后每月检查1次。每月检查1次肝肾功能，正常后3个月检查1次。血清病毒学指标和甲状腺功能每3个月检查1次。定期评估精神状态，直至治疗结束。

2. 拉米夫定应用后监测与随访　治疗前应检查肝肾功能、血常规、磷酸肌酸激酶、尿常规和尿蛋白定量，血清乙肝病毒学指标应包括HBV-DNA基线水平。开始治疗后每月检查肝肾功能、尿常规和尿蛋白定量1次，每3个月检查血清乙肝病毒学指标1次。1年以上检查HBV多聚酶基因YMDD氨基酸序列中有无核酸变异。根据病情需要，检查血常规和血清磷酸肌酸激酶。

3. 预后　与病理学类型相关，膜性肾病中50%患者病情随肝炎的缓解而自行缓解，当血清HBeAg转阴而出现HBeAb时，肾功能可明显改善或恢复。而系膜增生性或膜增生性肾小球肾炎则预后较差。

【治疗经验与解析】

1. 干扰素的治疗效果与剂量、治疗时间有关。体重<20 kg的患儿每次500万U，体重>20 kg的患儿每次800万U，治疗1年可达到100%缓解，大部分HBeAg转阴。剂量大时不良反应也增加，因此需严密观察不良反应，及时处理。必要时在治疗前应取得家长同意并签字。近来有报道应用长效干扰素，即聚乙二醇化α-2a干扰素，每次100 $\mu g/m^2$，每周用1次肌内注射即可，疗程1年，依从性好，血药浓度更加稳定，应答率是常规干扰素的2倍，用于治疗儿童丙肝病毒相关性肾炎和慢性乙肝，疗效好。如有条件，可优先使用该药。

2. 拉米夫定的疗效与干扰素相似，口服方便，依从性好，但应注意一定要长期用药，无血清转换者不能随意停药，如HBeAg阳性突然停药可使HBV-DNA再次转阳，ALT升高，称之为“拉米夫定撤药后肝炎”，个别患者甚至可发生重型肝炎。拉米夫定的另一缺点是1/3左右用药的患者体内的HBV发生YMDD变异，使病情反复；长期用药后虽然能提高HBeAg血清转换率，但也有病情恶化的，轻者ALT升高，重则出现肝功能衰竭。

3. 2009年欧洲肝病研究学会(EASL)《慢性乙型肝炎治疗指南》中,推荐7种抗病毒药用于治疗慢性乙型肝炎,即干扰素、拉米夫定、替比夫定、恩曲他宾、恩替卡韦、阿德福韦酯、替诺福韦。恩替卡韦和替诺福韦是一线药物,抗病毒效果最强,耐药少;阿德福韦酯和替比夫定应用24周可产生耐药,抗病毒效果次之,是二线药物,而拉米夫定抗病毒效果较差,耐药多。在儿童的药物方面,对干扰素、拉米夫定、阿德福韦酯已经完成了安全性、有效性评价,对其他药物的安全性、有效性评价正在进行中。

(刘光陵　史卓　吴升华)

第四节　溶血尿毒综合征

溶血尿毒综合征(hemolytic uremic syndrome, HUS)是由多种原因引起的,以微血管病性溶血性贫血、急性肾衰竭、血小板减少为主要特征的临床综合征。本病可分为2种类型:① 腹泻后HUS(D+HUS):又称为典型HUS,有前驱胃肠道症状。大肠埃希菌O157:H7和志贺痢疾杆菌等产生的螺旋毒素(verotoxin, VT)是腹泻后HUS的主要致病原。② 无腹泻HUS(D－HUS):又称为非典型HUS,可再分为继发性与特发性,前者继发于肺部感染、败血症、肾脏病、肿瘤、应用疫苗、药物等;后者为常染色体显性或隐性遗传,有家族史并可复发,均无前驱胃肠道症状。本病可发生于各种年龄,国外报告<4岁的婴幼儿占90%,多为D+HUS。5～8岁儿童多为D－HUS。本病男性多于女性。

【诊断标准】

(一) 诊断依据

1. 前驱期表现　多数为胃肠炎表现,也可为呼吸道感染症状,持续数日至2周,其后有5～10日的无症状间歇期,部分病例无间歇期。

2. 急性期临床表现

(1) 微血管病性溶血性贫血:有溶血性贫血的临床表现与实验室检查结果,Coombs试验阴性。血涂片可见红细胞形态大小不一,可见异形红细胞,呈盔帽状、三角形、芒刺状及红细胞碎片,这些破碎红细胞>2%。

(2) 出血:血小板减少,凝血功能异常,有消化道出血如黑便、呕血等。

(3) 急性肾衰竭:少尿或无尿,血BUN、Cr升高,高血钾,尿常规异常。

3. 肾活检依据　显示肾脏微血管病、微血管栓塞。

具有前驱期表现和急性期临床表现,排除血栓性血小板减少性紫癜、其他溶血性贫血等,可临床诊断为溶血尿毒综合征。如同时具有肾活检依据,可确诊为本病。

(二) Kaplan分型诊断

1. 轻型　溶血性贫血、BUN升高、血小板减少,并有下列表现之一,即高血

压、抽搐、尿少、无尿但无尿期<24 小时。

2. 重型　溶血性贫血、BUN 升高、血小板减少，同时有高血压、抽搐、尿少或无尿期>24 小时。

【治疗方案】

（一）一般治疗　补充营养，如有水肿、高血压应限盐。血钾高者限制钾入量。氮质血症者低蛋白饮食。不能进食或腹泻严重者给予静脉营养支持。记录24 小时出入量。维持水电解质、酸碱平衡。D+HUS 可有大肠埃希菌 O157:H7 和志贺痢疾杆菌等残余感染，D−HUS 可有肺炎链球菌等残余感染，应用敏感抗生素治疗，可抑制病情的加重。高血压者可应用降压药，参见“高血压”一节。惊厥者可应用镇静剂。

（二）急性肾衰竭的治疗　治疗原则和方法与一般急性肾衰竭治疗相似，详见“急性肾衰竭”一节。除强调严格控制入水量、积极治疗高血压及维持水电解质、酸碱平衡外，提倡尽早进行透析治疗。婴幼儿一般采用腹膜透析，在严重血便伴腹肌紧张者即有严重结肠炎、腹膜炎者，可进行血液透析。透析指征：① 严重高血钾，血钾>6.5 mmol/L；② 水肿、心力衰竭、肺水肿或顽固性高血压；③ 血 BUN >28.6 mmol/L，婴儿血肌酐>442 μmol/L，幼儿血肌酐>580 μmol/L，年长儿血肌酐>707 μmol/L；④ 无尿 24 小时以上。

（三）贫血的治疗　一般主张尽可能少输血，以免加重微血管内凝血。当血红蛋白<60 g/L 时，应输新鲜洗涤红细胞，每次 2.5～5 ml/kg，于 2～4 小时内缓慢输入。每隔 6～12 小时可重复 1 次，使血红蛋白维持 70 g/L 左右。当血钾>6 mmol/L时，应在纠正高钾血症后方可输血。不宜输血小板，以免加重血栓形成。

（四）血栓性微血管病的治疗

1. 血浆置换疗法　以补充刺激前列环素（PGI_2）生成的血浆因子或去除血浆中抑制 PGI_2的物质。每次置换血浆 2～4 L，开始每日 1 次，3～4 日后改为隔日 1 次或每周 2 次。由肺炎链球菌所致者（D−HUS）不进行此疗法。

2. 输注新鲜冰冻血浆　无条件行血浆置换者可输注新鲜冰冻血浆。起始剂量为每次 30～40 ml/kg，以后减为每日 15～20 ml/kg，直至血小板>150×10^9/L，溶血停止。由肺炎链球菌所致者（D−HUS）禁输血浆。

3. 前列环素　在早期尚无少尿时静脉滴注有效。起始剂量为每分钟 2～3 ng/kg，逐渐增加至每分钟 5～10 ng/kg 或出现心动过速、低血压或腹部不适时为止。

4. 去纤维肽　促进 PGI_2合成。每日 10 mg/kg 静脉滴注，1～2 周后改为口服，维持 1～6 个月。

5. 大剂量维生素 E　抑制血小板聚集。每日 1 g/m^2 口服，疗程 1 周以上，有一定疗效。

（五）肾移植　部分患者对上述治疗反应不佳，而逐渐出现慢性肾衰竭，此

时可考虑行肾脏移植手术，但肾移植后可再发本病。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　住院期间查血常规、尿常规、血生化、凝血功能四项、肝功能、肾功能，必要时行肾活检。随访内容包括临床表现、血压、血常规、尿常规、肾功能和复发情况等。

2. 预后　本病预后主要取决于急性肾衰竭的严重性。未治疗者病死率50%以上。如早期积极综合治疗，尤其是采用透析治疗者，病死率降至5%～10%。死亡原因主要为肾衰竭，其次为心力衰竭、出血、神经系统损害所致的呼吸衰竭。影响预后的因素：① 婴幼儿预后好，男性较女性预后差；② 流行型较散发型为好；③ 肾脏损害重者预后差；④ 有中枢神经系统受累者预后差；⑤ 复发或有家族史预后差，常发生于5岁以上患儿；⑥ 白细胞数＞20×10^9/L预后差；⑦ 未能早期诊断、早期透析治疗者预后差。

【治疗经验与解析】

1. 本病目前尚无特效疗法，预后较差，早期诊断、早期透析治疗、血浆置换是降低病死率的关键。血浆置换是目前首选的有效的治疗方法。目前国内外都倾向于尽早进行透析治疗，并提出了“预防性透析”的观点，可避免出现严重并发症。预防性透析指征为无尿＞24小时、BUN＞22 mmol/L或血钾＞6 mmol/L。

2. 一般认为糖皮质激素有促进高凝、升高血压的作用，无肯定疗效，对于D＋HUS已基本不用。但对于无腹泻HUS（D－HUS）应用甲泼尼龙冲击疗法仍有效，每日20 mg/kg静脉滴注，3日为1个疗程，可用1～2个疗程。可控制D－HUS的溶血，抑制免疫反应。为减少其促进血凝的作用，可同时应用抗凝剂。

3. 本病发病机制中有肾脏局部DIC参与，但对抗凝剂的应用仍有争议。一般认为抗凝剂疗效不定，肝素可减少前列腺素I_2的合成，不主张应用肝素，阿司匹林与双嘧达莫（潘生丁）的疗效也不肯定。但也有人报告，应用肝素及双嘧达莫后，使血纤维蛋白降解产物与血小板正常，减少血栓并发症，肾脏病变减轻，高血压的后遗症减少。目前认为仅适用于早期有高凝状态、无出血倾向的严重的病例，但应监测凝血指标以防出血。

4. 大剂量免疫球蛋白的应用仍有争议，有人认为疗效不定，与转归无相关。但也有人认为可增强免疫力，防治感染。可每日400 mg/kg静脉滴注，连用5日，疗效优于对照组。近来国外应用VT单克隆抗体、阻止VT与血管内皮细胞GB_3受体结合的可溶性GB_3受体物质、肿瘤坏死因子拮抗剂、血小板活化因子抑制剂等治疗本病，是提高本病治愈率的发展方向。

（刘光陵　何　旭　吴升华）



第五节　肾小管性酸中毒

肾小管性酸中毒（renal tubular acidosis）是一组由不同原因引起的肾小管排

泌氢离子或重吸收碳酸氢离子发生障碍使尿酸化受损、以血阴离子间隙正常的高氯性代谢性酸中毒为主要表现的临床综合征。根据其发病部位与功能缺陷的特点可分为 4 型,即近端肾小管酸中毒(Ⅱ型)、远端肾小管酸中毒(Ⅰ型)、混合性肾小管酸中毒(Ⅲ型)、高钾型肾小管酸中毒(Ⅳ型)。Ⅳ型肾小管酸中毒是由于醛固酮分泌不足或肾小管对醛固酮反应低下所致。根据本病病因可分为:① 原发性肾小管性酸中毒:主要为常染色体显性或隐性遗传所致;② 继发性肾小管性酸中毒:见于 Fanconi 综合征、肝豆状核变性、重金属中毒、药物中毒、钙磷代谢疾病、肾脏疾病等。

【诊断标准】

(一) 远端肾小管酸中毒(Ⅰ型)

1. 慢性高氯性代谢性酸中毒,表现为生长发育落后、厌食、恶心、呕吐或伴有腹胀、腹泻、便秘。

2. 血钾降低或正常,可有肌无力,周期性麻痹。低血钠。

3. 肾性骨病,表现为严重佝偻病,骨痛,病理性骨折。低血钙,低血磷,血碱性磷酸酶升高。

4. 高尿钙,肾结石,肾钙化,反复尿道感染或血尿。多饮多尿,尿比重低,烦渴。

5. 尿 pH>6。酸负荷试验(氯化铵负荷试验)示尿 pH>5.5。尿铵(NH_4^+)<40 mmol/24 小时(不完全Ⅰ型可正常或稍增)。碱负荷试验(碳酸氢钠负荷试验)示 HCO_3^- 排泄分数(FE HCO_3^-)<5%。

(二) 近端肾小管酸中毒(Ⅱ型)

1. 慢性高氯性代谢性酸中毒与低钾血症。多饮多尿,尿比重低,烦渴。

2. 尿钙不高,无肾结石,肾钙化。无骨骼改变。

3. 尿 pH>6,当血 HCO_3^-<16 mmol/L 时,尿 pH<5.5。氯化铵负荷试验示尿 pH<5.5。尿 NH_4^+<40 mmol/24 小时(不完全Ⅱ型可正常或稍增高)。碳酸氢钠试验示 FE HCO_3^->15%。

(三) 混合性肾小管酸中毒(Ⅲ型)

1. 兼有远端肾小管酸中毒和近端肾小管酸中毒的表现。

2. 尿 pH>6。氯化铵负荷试验示尿 pH>5.5。尿 NH_4^+<40 mmol/24 小时。碳酸氢钠负荷试验示 FE HCO_3^- 5%~15%。

(四) 高钾型肾小管酸中毒(Ⅳ型)

1. 慢性高氯性代谢性酸中毒伴持续高钾血症,不能以肾功能不全及其他原因解释。

2. 血醛固酮低下。

3. 尿 pH<5.5。氯化铵负荷试验示尿 pH<5.5。尿 NH_4^+<40 mmol/24 小

时。碳酸氢钠负荷试验示 FE HCO_3^- 5%～15%。

【治疗方案】

（一）一般治疗　补充营养，保证入量，防治感染和治疗原发病。禁用磺胺类、乙酰唑胺等药物。

（二）远端肾小管酸中毒的治疗

1. 纠正酸中毒　10%枸橼酸钠、10%枸橼酸钾的单剂或合剂。合剂为枸橼酸钠 100 g，枸橼酸钾 100 g，加水至 1 000 ml。单剂 1 ml 提供钠、钾各 1 mmol，HCO_3^- 1 mmol。合剂 1 ml 提供钠、钾各 1 mmol，HCO_3^- 2 mmol。远端肾小管酸中毒患者口服合剂，初始剂量补充 HCO_3^- 每日 2～4 mmol/kg，监检血 pH、HCO_3^-、血钾、尿钙以调整剂量，最大量每日 5～14 mmol/kg，直至酸中毒纠正。如 24 小时尿钙 > 0.1 mmol/kg（4 mg/kg）时应在合剂中加 7%枸橼酸，使 24 小时尿钙 < 0.05 mmol/kg（2 mg/kg）。

2. 纠正低钾血症　一般病例的低钾血症者口服上述 10%枸橼酸钠钾合剂即可，或服 10%枸橼酸钾单剂每日 0.5～1 mmol/kg，每日 3 次。不宜用氯化钾，以免加重高氯血症。严重低钾血症者先补钾后纠酸，急救时可静脉滴注 0.3%氯化钾。

3. 肾性骨病的治疗　可用维生素、钙剂。每日口服维生素 D 5 000～10 000 IU，也可用 $1,25(OH)_2D_3$ 每日 0.25～0.5 μg。但应注意从小剂量开始，缓慢增量。当骨病纠正、血钙正常、碱性磷酸酶正常后停药。低钙血症者可补充钙剂，但应监测尿钙及血钙，及时调整剂量，当血钙 > 2.5 mmol/L 或 24 小时尿钙 > 0.1 mmol/kg，应停药，防止高钙血症和维生素 D 中毒。避免长期应用钙剂，以免加重高钙尿症及肾钙化。

4. 氢氯噻嗪　可减少尿钙排泄，促进钙回吸收，防止钙在肾内沉积。用于补碱后仍不能纠正其高钙尿症、显著多饮、多尿者，每日 1～3 mg/kg，分 3 次口服，疗程 4～8 周，症状好转后先减量再停用，用药时注意补钾。

（三）近端肾小管酸中毒的治疗

1. 纠正酸中毒　口服 10%枸橼酸钠钾合剂。补充 HCO_3^- 每日 10～15 mmol/kg，监检血 HCO_3^- 调整剂量，最大量每日 15～25 mmol/kg。重症患者须低钠饮食，以促进 HCO_3^- 重吸收。

2. 纠正低钾血症　同"远端肾小管酸中毒"的治疗。

3. 氢氯噻嗪　可减少 HCO_3^- 排出，促进 HCO_3^- 重吸收，用于补碱后仍不能纠正其酸中毒者。可给予低钠饮食并加用氢氯噻嗪，每日 1～3 mg/kg，分 3 次口服。

（四）混合性肾小管酸中毒　治疗同"远端肾小管酸中毒"与"近端肾小管酸中毒"，补充 HCO_3^- 每日 5～10 mmol/kg。



（五）高钾型肾小管酸中毒

1. 纠正酸中毒　口服 10%枸橼酸钠单剂，或口服碳酸氢钠，每日补充 HCO_3^-

1.5～2 mmol/kg。每片碳酸氢钠 0.5 g，相当于 6 mmol 的 HCO_3^-。禁用含钾的枸橼酸合剂。低盐饮食虽可刺激肾素和醛固酮释放，但常加重高钾性酸中毒，故应避免长期低盐饮食。

2. 纠正高钾血症　轻度高钾血症只需限制钾摄入并禁用潴钾利尿剂如螺内酯、氨苯蝶啶，重度高钾血症可用排钾利尿剂如氢氯噻嗪口服，剂量同上，或呋塞米 0.5～1 mg/kg 肌内注射，或阳离子交换树脂，每次 0.3～0.5 g/kg，每日 4 次口服，并加用碳酸氢钠。醛固酮分泌不足者，可用氟氢可的松，初始剂量每日 0.1 mg，分 1～2 次口服，剂量可增大到每日 0.3～0.5 mg。

3. 甲氧氯普胺(胃复安)　能刺激醛固酮释放，可试用。5 岁以上儿童每次 2.5～5 mg，每日 3 次，注意锥体外系反应。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察饮水量、尿量、脱水体征、肌张力、肌力等，监测血气分析、血电解质、尿 pH、尿钙变化。治疗中应根据 24 小时尿钙及血生化、电解质、血气分析指标、体重调整碱性药物用量。当患儿发生特殊情况如感染、呕吐、腹泻时，应及时监测血气分析和血电解质等，相应调整剂量，以免发生意外。治疗后骨病表现、消化道症状、低钾血症表现、尿崩症表现均消失，营养状况改善，酸中毒纠正，血电解质、血气分析、尿 pH 等正常为好转。

2. 随访与预后　出院后 1～2 个月复查血电解质、血 pH、尿钙等，调整药物剂量。每 6 个月至 1 年复查骨骼 X 线及评估生长发育情况。肾小管酸中毒应早期诊断、坚持治疗、定期随访，防止肾钙化、骨骼畸形。近端肾小管酸中毒可随年龄增长而自然缓解。

【治疗经验与解析】

1. 远端肾小管酸中毒不论血钾浓度如何，均应给钾。纠正酸中毒的药物可用碳酸氢钠或 Shohl 合剂(1 000 ml 水中加枸橼酸 140 g，枸橼酸钠 98 g)口服，但同时需再补充钾，以纠正低钾血症，需再服用枸橼酸钾溶液，患儿口服 2 种药，依从性差。Albright 合剂是复方枸橼酸钠钾溶液，在 1 000 ml 水中加枸橼酸钾 100 g，枸橼酸钠 100 g。患儿只需服 1 种药，既可纠酸，又可补钾，依从性好。

2. 对因低血钙发生惊厥的患儿，应立即用 10%水合氯醛 0.5 ml/kg 保留灌肠，或用地西泮 0.3 mg/kg 肌内注射或静脉推注。接着应用钙剂，10%葡萄糖酸钙 5～10 ml 加入 5%或 10%葡萄糖溶液 10～20 ml 中缓慢静脉推注，时间>10 分钟。惊厥停止后改口服钙剂。

第六节　膀胱输尿管反流与反流性肾病

反流性肾病(reflux nephropathy)是由于膀胱输尿管反流、肾内反流及其伴随的反复尿路感染，导致肾脏形成瘢痕、萎缩、肾功能损害的临床综合征。膀胱输尿管反流分为：① 原发性膀胱输尿管反流：由于先天性膀胱输尿管瓣膜机制不全所

致，可呈常染色体隐性遗传；② 继发性膀胱输尿管反流：继发于反复尿路感染、尿路梗阻、畸形、创伤等。膀胱输尿管反流引起输尿管和上集合管扩张、反流性肾病、反复尿路感染。小儿尿路感染中伴有膀胱输尿管反流者占 30%～50%。终末期肾衰竭的儿童中 23%～27%为反流性肾病所致。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 反复和迁延性尿路感染，中段尿培养持续阳性，尤其是<2 岁或男性患儿，长期药物治疗无效。

2. 原因未明的肾功能不全、肾小管间质性肾炎、蛋白尿或高血压，或胎儿期、婴儿期有肾盂积水。

3. 家族中一级亲属有膀胱输尿管反流、反流性肾病患者。

4. 排尿性膀胱尿路造影、放射性核素膀胱显影或超声波检查发现膀胱输尿管反流征象。

5. 静脉肾盂造影或 ^{99m}锝-二巯基丁二酸（DMSA）扫描有肾瘢痕形成及肾萎缩的特点。

具有上述第 1 或第 2 项，可伴有第 3 项，如同时再具有第 4 项可诊断为膀胱输尿管反流，如同时再具有第 5 项可诊断为反流性肾病。

（二）膀胱输尿管反流分级诊断（排尿性膀胱尿路造影）

1. Ⅰ级　尿反流只限于至输尿管。

2. Ⅱ级　尿反流至输尿管、肾盂，但无扩张，肾盏穹隆正常。

3. Ⅲ级　输尿管轻、中度扩张和（或）扭曲，肾盂中度扩张，穹隆无或轻度变钝。

4. Ⅳ级　输尿管中度扩张和扭曲，肾盂、肾盏中度扩张，穹隆角完全消失，大多数肾盏保持乳头压迹。

5. Ⅴ级　输尿管严重扩张和扭曲，肾盂、肾盏严重扩张，大部分肾盏不显乳头压迹。

（三）反流性肾病分级诊断（DMSA 扫描）

1. Ⅰ级　一处或两处肾瘢痕。

2. Ⅱ级　两处以上肾瘢痕，但瘢痕之间肾实质正常。

3. Ⅲ级　全肾弥漫性损害，类似梗阻性肾病表现，即全肾萎缩，肾轮廓有或无瘢痕。

4. Ⅳ级　终末期、萎缩肾，无 DMSA 摄取（小于全肾功能的 10%）。

【治疗方案】

（一）一般治疗　每日饮入充足水分，促使多次排尿，睡前排尿 2 次减少膀胱内压。多吃高纤维食物，保持大便通畅和按时大便。



（二）膀胱输尿管反流分级治疗

1. Ⅰ、Ⅱ级　Ⅰ级无感染者，不需治疗。发生尿路感染者，抗生素治疗10～14日，参见"泌尿道感染"一节。如治疗后尿培养仍阳性，持续治疗6～12周；如尿培养阴性，改为长期小剂量预防服药。每晚睡前1次服药，使药物在膀胱内保持较长时间。可用阿莫西林克拉维酸钾，或对泌尿道革兰阴性杆菌感染有效的头孢菌素口服制剂，如头孢地尼、头孢克肟、头孢泊肟酯、头孢呋辛酯、头孢羟氨苄、头孢克洛、头孢布烯等，剂量为通常剂量的1/3，睡前顿服，连用1年以上。也可用复方磺胺甲噁唑(复方新诺明) 10～15 mg/kg，或呋喃妥因2 mg/kg，维持服药1年以上。对膀胱排尿不稳定者，可给予抗胆碱药，如氯化羟丁宁，每日0.3 mg/kg，分2～3次口服；或山莨菪碱，每次0.2～0.3 mg/kg，每日3次。每3个月进行尿培养1次，每年做排尿性膀胱尿路造影或放射性核素膀胱显影，观察反流程度。每2年做静脉肾盂造影，观察肾瘢痕形成情况。膀胱输尿管反流消失后仍须每3～6个月进行1次尿培养。

2. Ⅲ级　处理同Ⅰ、Ⅱ级，但须每6个月做排尿性膀胱尿路造影或放射性核素膀胱显影，观察反流程度；每年做静脉肾盂造影，观察肾瘢痕形成情况。

3. Ⅳ、Ⅴ级　应在预防服药后手术治疗。

（三）外科治疗

1. 手术治疗　输尿管膀胱再造口术，输尿管再植入术或经内腔镜膀胱三角形成术。手术指征：① Ⅳ级以上反流；② Ⅲ级以下反流经内科治疗后仍有持续反流和新瘢痕形成；③ 反复尿路感染经治疗6个月后仍未控制，反流无改善者；④ 合并尿路梗阻、畸形，或输尿管口呈高尔夫洞穴样改变；⑤ 肾功能低下或持续恶化，出现蛋白尿和高血压。

2. 内腔镜注射疗法　用于Ⅰ～Ⅲ级反流，将聚四氟乙烯或聚二甲硅氧烷糊剂注射于输尿管开口下，使输尿管口造成适当紧缩以防止反流，此方法死亡率低、仅短时麻醉，仅需短期住院或不需住院治疗，易被父母接受。

（四）干细胞移植治疗　当反流性肾病极有可能进展至终末期肾脏病或肾衰竭时，可在肾单位大部分丢失之前行干细胞移植治疗，以修复损伤的肾单位。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察尿路感染症状、血压、肾功能，进行尿培养、排泄性膀胱造影、静脉肾盂造影，观察膀胱输尿管反流程度。Ⅰ、Ⅱ级膀胱输尿管反流者每年进行1次排泄性膀胱尿路造影，观察膀胱输尿管反流程度；每2年进行1次静脉肾盂造影，观察肾瘢痕与肾脏大小。Ⅲ级膀胱输尿管反流每6个月进行1次排泄性膀胱尿路造影，每年进行1次静脉肾盂造影。

2. 随访　注意随访监测尿蛋白。蛋白尿可作为本病的首发表现，也可在肾瘢痕形成后数年出现，随着肾功能减退而加重。因此，反流性肾病患儿出现蛋白尿，定性(＋＋)以上或定量每日＞1.5 g，伴高血压，提示有进行性肾功能损害，预后不

良。有显著蛋白尿者，于 2～5 年内出现肾衰竭。

【治疗经验与解析】

1. 婴幼儿的膀胱输尿管反流多为发育不成熟所致，程度较轻，无症状的Ⅰ、Ⅱ级膀胱输尿管反流经内科治疗，50%～70%在 2 年内消失；Ⅲ级膀胱输尿管反流多在 5～6 年内消失；Ⅳ级膀胱输尿管反流在 5～10 年内有 1/2 消失；Ⅴ级膀胱输尿管反流恢复少。手术治疗应慎重考虑，因为Ⅰ～Ⅲ级反流，无输尿管扩张和肾盂积水，一般不会造成肾实质病变，而且大多数患儿随着年龄增长，能自行缓解。

2. 一般来说，首次上尿路感染是产生肾瘢痕的最大危险。早期大剂量应用抗生素治疗是预防肾瘢痕形成的有效方法，因此须选用敏感抗生素并进行足量、足疗程的治疗，不能因尿常规正常而过早停药。预防性服药中应重视长期随访，定期复查尿常规、尿培养、肾功能，排泄性膀胱尿路造影、静脉肾盂造影等。

（刘光陵　何文兵　吴升华）

第七节　泌尿道感染

泌尿道感染（urinary tract infections）简称尿路感染，是病原体直接侵入尿路，在尿液中生长繁殖，并侵犯尿路黏膜或组织而引起的尿路炎性疾病。根据感染部位可分为上尿路感染（肾盂肾炎）与下尿路感染（膀胱炎和尿道炎）。根据临床表现可分为症状性尿路感染与无症状性菌尿两类。根据病程可分为急性尿路感染与慢性尿路感染。小儿易发生泌尿道感染的内在因素包括生理解剖特点、先天畸形、尿路梗阻、膀胱输尿管反流、女童的蛲虫感染等。女童较多见。病原体多为细菌，其中大肠埃希菌占 50%～90%，其他少见的有支原体、真菌及病毒。关于儿童淋病的诊治参见“淋病”一节。

【诊断标准】

（一）诊断依据　引自 2010 年中华医学会儿科学分会肾脏病学组《泌尿系感染诊断治疗指南》。

1. 临床症状　① ＜3 个月婴儿可有发热、呕吐、哭吵、嗜睡、喂养困难、发育落后、黄疸、血尿或脓尿等。② ≥3 个月儿童可有发热、纳差、腹痛、呕吐、腰酸、尿频、排尿困难、血尿、脓血尿、尿液混浊等。③ 注意是否存在女婴外阴炎、男婴包茎合并感染等。

2. 实验室检查

（1）尿液分析：① 尿常规检查：清洁中段尿离心沉渣中白细胞≥5 个/高倍视野。可有血尿，肾盂肾炎患儿可有中等蛋白尿、白细胞管型尿及晨尿的比重和渗透压减低。② 试纸条亚硝酸盐试验和尿白细胞酯酶检测阳性。

（2）尿培养细菌学检查：① 清洁中段尿细菌培养：菌落数＞10^5/ml 可确诊，10^4～10^5/ml 为可疑，＜10^4/ml 系污染。② 尿导管收集尿细菌培养：菌落数＞



10^5/ml 可确诊，10^4～10^5/ml 为可能，10^3～10^4/ml 为可疑，＜10^3/ml 系污染。③ 耻骨联合上膀胱穿刺尿液培养：革兰阴性菌任何数量生长可确诊，革兰阴性菌＞10^3/ml 可确诊。

具有上述临床症状中之一项，同时有实验室检查第(1)项之一者可初步诊断为本病，同时有第(2)项中之一确诊条件者可确诊本病。建议影像学检查：① 伴发热的本病患者需进行 B 超检查。② ＜2 岁伴发热的本病患者和＞4 岁 B 超检查泌尿系异常的本病患者，在感染控制后需进行排泄性膀胱尿路造影检查。③ 2～4 岁患者根据病情而定。

（二）定位诊断

1. 上尿路感染　又称急性肾盂肾炎，有菌尿并有发热(≥38℃)，伴有腰酸、激惹等不适。

2. 下尿路感染　又称膀胱炎，有菌尿，无全身症状和体征。

（三）其他类型诊断

1. 无症状性菌尿　无任何症状，但具有以下之一项：① 连续 2 次清洁中段尿培养，细菌菌落计数≥10^5/ml，且为同一菌株；② 一次清洁中段尿培养，细菌菌落计数≥10^5/ml，尿沉渣白细胞计数≥5 个/高倍视野；③ 耻骨上膀胱穿刺尿培养有细菌生长。

2. 复发性尿路感染　① 尿路感染发作≥2 次且均为急性肾盂肾炎；② 1 次急性肾盂肾炎伴≥1 次下尿路感染；③ ≥3 次的下尿路感染。

3. 慢性尿路感染　指病程＞6 个月，迁延不愈者。轻者可无明显症状，也可有间歇性发热、腰酸、脓尿或菌尿。病程久时可有贫血、乏力、消瘦、发育迟缓、营养不良，最终出现肾衰竭。

4. 慢性肾盂肾炎　反复或迁延的上尿路感染病史＞1 年，并具有以下之一项：① 静脉肾盂造影见到肾盂肾盏变形、缩窄；② 两肾大小不等，外形凹凸不平；③ 持续性肾小管功能损害。

【治疗方案】　主要引自 2010 年中华医学会儿科学分会肾脏病学组《泌尿系感染诊断治疗指南》。

（一）一般治疗　急性期需卧床休息，鼓励患儿多饮水以增加尿量，男童应注意包茎的清洁，女童应注意外阴部清洁卫生。供给足够的热卡、丰富的蛋白质和维生素，并改善便秘。积极治疗蛲虫病。对高热、头痛、腰痛者可应用解热镇痛药。对尿路刺激症状明显者，可口服碳酸氢钠。

（二）抗菌药物治疗

1. 选用抗生素原则　① 对肾盂肾炎应选择血浓度高的药物，对膀胱炎应选择尿浓度高的药物，婴幼儿按上尿路感染用药；② 选用对肾功能损害小的药物；③ 根据尿培养及药敏试验结果，同时结合临床疗效选用抗生素；④ 药物在肾组

织、尿液、血液中都应有较高的浓度；⑤ 选用的药物抗菌能力强，抗菌谱广，最好能用强效杀菌剂，且不易使细菌产生耐药菌株；⑥ 若没有药敏试验结果，对上尿路感染（急性肾盂肾炎）推荐使用第二代以上头孢菌素、氨苄西林与克拉维酸复合物。

2. 上尿路感染（急性肾盂肾炎）

（1）疗程：① ≤3 月龄婴儿：全程静脉滴注敏感抗生素 10～14 日。② >3 月龄患儿：若患儿有中毒、脱水等症状或不能耐受口服抗生素治疗，可先静脉滴注敏感抗生素 2～4 日，然后改口服敏感抗生素治疗，总疗程 10～14 日。③ 治疗中如影像学相关检查尚未完成，在足量抗生素治疗疗程结束后仍需予以小剂量（1/3～1/4 治疗量）的抗生素口服治疗，直至影像学检查显示无膀胱输尿管反流等尿路畸形。

（2）药物：可应用氨苄西林-舒巴坦，新生儿及婴儿用氨苄西林每日 75～100 mg/kg，分 4 次静脉滴注；1 岁后小儿用氨苄西林每日 100～200 mg/kg，分 3 次静脉滴注。或应用头孢噻肟，每日 50～100 mg/kg，分 2～3 次静脉滴注，或应用头孢曲松，每日 75～100 mg/kg，每日 1 次静脉滴注。也可应用头孢哌酮舒巴坦、头孢吡肟、头孢唑肟、头孢美唑、头孢替安、头孢匹胺、头孢地嗪等，均为每日 40～80 mg/kg，分 3 次静脉滴注。也可应用氨曲南，每日 75～100 mg/kg，分 2～3 次静脉滴注。如为多重耐药细菌感染，可用美罗培南，每日 60～80 mg/kg，分 3 次静脉滴注。

3. 下尿路感染（膀胱炎）

（1）疗程：① 标准疗程：口服抗生素 7～14 日。② 短疗程：口服抗生素 2～4 日。

（2）药物：可口服阿莫西林-克拉维酸或替卡西林-克拉维酸，每日 50～100 mg/kg，分 3～4 次口服。或口服头孢地尼、头孢克肟、头孢泊肟酯、头孢呋辛酯、头孢羟氨苄、头孢克洛、头孢他美酯等。头孢地尼每日 10～15 mg/kg，分 2～3 次口服。头孢克肟每日 3～6 mg/kg，分 2 次口服。头孢泊肟酯每日 10 mg/kg，分 2 次口服。头孢羟氨苄每日 30～40 mg/kg，分 2 次口服。头孢克洛每日 20～40 mg/kg，分 3 次口服。头孢他美酯每日 10 mg/kg，分 2 次口服。也可口服复方磺胺甲噁唑，每日 50 mg/kg 分 2 次口服。也可应用呋喃妥因，每日 8～10 mg/kg，分 3～4 次口服。

4. 无症状性菌尿　单纯无症状性菌尿一般不需治疗，但如合并尿路梗阻、膀胱输尿管反流、尿路畸形等，或既往感染使肾脏形成瘢痕者，则应选用敏感抗生素治疗 7～14 日，以后再用小剂量抗生素长期服用，直到尿路梗阻等诱因被矫治为止。

5. 复发性或慢性感染　根据尿培养结果（包括 L 型细菌培养），联用 2 种敏感抗生素治疗 10～14 日，也可交替使用 2～3 种敏感抗生素，每种用 1 个疗程，然后使用预防性抗生素治疗，可选复方磺胺甲噁唑，10 mg/kg，或用呋喃妥因 1～2 mg/kg，或敏感头孢菌素类、阿莫西林-克拉维酸 1/3 常规量，每晚睡前顿服，

连用3～6个月。反复多次感染或肾实质已有不同程度损害者，疗程可延长1～2年。为防止耐药菌株产生，可交替使用2～3种敏感抗生素，每种药物用2～3周。多饮水及排尿。同时检查有无泌尿系异常如膀胱输尿管反流，积极矫治尿路结构异常。患儿在接受预防性抗生素治疗期间出现尿路感染，需换用其他抗生素而非增加原抗生素的剂量。

（三）手术与局部治疗　重视小儿首次尿路感染后的影像学检查，及时发现泌尿道的异常。有尿路梗阻、尿路畸形、Ⅳ级以上的膀胱输尿管反流、膀胱憩室者可手术治疗。顽固性慢性膀胱炎经全身给药治疗无效者，可选用抗生素做膀胱内药物灌注治疗。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　在抗生素治疗48小时后需评估治疗效果，包括临床症状、尿检指标等。若抗生素治疗48小时后未能达到预期的治疗效果，需重新留取尿液进行尿培养细菌学检查。治疗有效者症状在48小时内减轻或消失，停药后尿培养阴性。停药后1周、2周做尿培养，连续2次阴性为临床痊愈。

2. 预后　急性尿路感染经合理抗菌治疗，多数于数日内症状消失，达到临床痊愈。如果没有引起复杂尿路感染的因素，90%可以治愈，预后良好。部分患者可复发或再感染，这些病例常有泌尿系异常，以膀胱输尿管反流、尿路畸形最常见，如未及时治疗则预后不良，部分患者肾脏内瘢痕形成，迁延多年引起高血压及肾功能恶化，最终发展为慢性肾衰竭。

【治疗经验与解析】

1. 治疗后如症状无改善、尿培养持续阳性，或治疗后复发，应查找原因，可由于抗生素选用不当、剂量不足、病灶内药物浓度不足、细菌产生耐药性、细菌转变为L型菌、合并营养不良、存在混合感染、长期应用免疫抑制剂、尿路畸形或梗阻未去除、膀胱输尿管反流未去除等，应分析原因并进行相应处理。

2. 对于上尿路感染的治疗，静脉滴注抗生素后继用口服抗生素治疗，与全程静脉滴注抗生素治疗相比，在退热时间、复发率等有效性和安全性方面无差别。对于下尿路感染的治疗，标准疗程与短疗程相比，在症状持续时间、菌尿持续时间、复发率、药物依从性和耐药发生率方面，无明显差异。

3. 磺胺类药物服用后，可在肾小管中形成结晶，肾功能不全时慎用。吡哌酸疗效差，已经停用。呋喃妥因又名呋喃坦啶，国内几乎停产，大部分医院无此药。儿童不宜用氨基糖苷类药物。氟喹诺酮类药物国内一般认为小儿应慎用，如耐药细菌仅对氟喹诺酮类药物敏感，对其他药物耐药，在10～12岁以上儿童的下尿路感染可口服诺氟沙星，每日10 mg/kg，分2次口服，连用7～10日，也可口服氧氟沙星。但儿童禁用氟喹诺酮类药物静脉滴注。由于抗生素的广泛应用，耐药细菌增多，目前已有许多头孢菌素和碳青霉烯类药物广谱、强效、对β-内酰胺酶稳定，可以选用。

（刘光陵　茅　松　吴升华）

第八节 急性肾衰竭与急性肾损伤

急性肾衰竭(acute renal failure)简称急性肾衰,是指由多种原因引起的急性肾功能减退的临床综合征。根据急性肾衰的病因,可将其分为 3 种类型急性肾衰:① 肾前性急性肾衰竭:是指任何原因引起的全身有效循环血容量减少,使肾血流量急剧降低所引起的急性肾功能减退。见于出血性或感染性休克、急性腹泻并脱水等。② 肾性急性肾衰竭:是肾实质病变引起的急性肾功能减退,见于急性肾小管坏死、急性肾小球肾炎、药物如含碘造影剂或重金属等毒物中毒、急性血管内溶血、肌红蛋白尿、间质性肾炎等。③ 肾后性急性肾衰竭:是指任何原因引起的急性泌尿道梗阻引起的急性肾功能减退,见于尿路结石或肿瘤等引起的尿道梗阻、尿道畸形所致尿道狭窄等。一般情况下,如未加注明,急性肾衰通常指肾性急性肾衰竭。2005 年急性肾衰竭国际研讨会拟将急性肾衰竭改名为急性肾损伤(AKI)。急性肾损伤是指急性肾衰竭的全过程,而传统的急性肾衰竭仅指肾功能严重损害的一个时期。采用急性肾损伤的诊断,有助于早期识别和诊断急性肾衰竭,以便及早采取治疗措施。

【诊断标准】

(一) 急性肾损伤的诊断(2005 年急性肾衰竭国际研讨会制定)

1. 定义 病程在 3 个月内,出现血、尿、组织学或影像学检查所示的肾脏功能或结构方面的异常。其中血、尿异常是指:① 在 48 小时内,血肌酐(Cr)上升幅度≥26.5 μmol/L 或比原 Cr 值增长≥50%;② 每小时尿量<0.5 ml/kg,持续时间>6 小时。

2. 分期标准 ① 1 期:血 Cr 上升幅度≥26.5 μmol/L 或比原 Cr 值增长≥50%;每小时尿量<0.5 ml/kg,持续时间>6 小时。② 2 期:血 Cr 比原 Cr 值增长 200%~300%;每小时尿量<0.5 ml/kg,持续时间>12 小时。③ 3 期:血 Cr≥353.6 μmol/L,且急性升高幅度≥44.2 μmol/L,或比原 Cr 值增长>300%;每小时尿量<0.3 ml/kg,持续时间>24 小时。

(二) 急性肾衰竭的诊断

1. 尿量显著减少 出现少尿(24 小时尿量<250 ml/m^2)或无尿(24 小时尿量<50 ml/m^2)。无尿量减少为非少尿型急性肾衰竭。

2. 氮质血症 血 Cr≥176 μmol/L,血尿素氮(BUN)≥15 mmol/L,或 24 小时血 Cr 增加≥44~88 μmol/L,或 BUN 增加≥3.57~7.5 mmol/L,或肾小球滤过率(如内生肌酐清除率)常每分钟≤30 ml/1.73 m^2。

3. 有酸中毒、水电解质紊乱等表现。

(三) 肾功能的诊断 引自 2001 年中华医学会儿科学分会肾脏病学组《小儿肾小球疾病的临床分类、诊断及治疗》。

1. 肾功能正常期　血 BUN、Cr 及肌酐清除率(Ccr)正常。

2. 肾功能不全代偿期　血 BUN、Cr 正常,Ccr 为每分钟 50～80 ml/1.73 m^2。

3. 肾功能不全失代偿期　血 BUN≥15 mmol/L,血 Cr≥176 μmol/L,Ccr 为每分钟 30～50 ml/1.73 m^2。

4. 肾衰竭期(尿毒症期) Ccr 为每分钟 10～30 ml/1.73 m^2,血 Cr＞353.6 μmol/L,并出现临床症状,如疲乏、不安、胃肠道症状、贫血、酸中毒等。

5. 终末期　Ccr 每分钟＜10 ml/1.73 m^2,如无肾功能替代治疗则难以生存。

(四) 分型诊断

1. 肾前性急性肾衰竭与肾性急性肾衰竭　两者鉴别见表 9-1。

表 9-1　肾前性与肾性急性肾衰竭的鉴别*

	肾 前 性	肾 性
脱水体征与低血压	多有	多无
BUN,Cr,血钾	多正常	升高
尿沉渣	基本正常,偶见透明管型、细颗粒管型	异常,可见粗颗粒管型和红细胞管型
尿比重	＞1.020	＜1.015
尿渗透压(mOsm/L)	＞500(新生儿＞300)	＜350(新生儿＜300)
尿钠(mmol/L)	＜20(婴幼儿＜10,新生儿＜20)	＞40(婴幼儿＞20,新生儿＞25)
尿/血渗透压	＞2(mOsm/L・H_2O之比)	＜1.1(mOsm/L・H_2O之比)
尿/血肌酐	＞40(μmol/L之比)	＜20(μmol/L之比)
肾衰竭指数	＜1	＞1
滤过钠排泄分数(FE_{Na})	＜1%	＞1%
中心静脉压	＜0.49 kPa(50 mmH_2O)	＞0.49 kPa(50 mmH_2O)
补液试验	尿量增多	无变化

* 肾衰竭指数＝(尿钠×血肌酐)/尿肌酐,滤过钠排泄分数＝(尿钠×血肌酐)/(血钠×尿肌酐),其中尿钠、血钠单位为 mmol/L,尿肌酐、血肌酐单位为 μmol/L。

2. 肾后性急性肾衰竭　泌尿系统影像学检查可发现导致尿路梗阻的原因。

【治疗方案】

(一) 肾前性急性肾衰竭的治疗　补充液体,纠正脱水和血容量不足,改善肾血流量,适当应用呋塞米(速尿)以预防肾小管坏死。如呋塞米 1～2 mg/kg 静脉推注。或应用多巴胺每分钟 3～5 μg/kg 静脉滴注,酚妥拉明每分钟 5 μg/kg 静脉滴注,然后应用呋塞米每次 1～2 mg/kg。

(二) 肾后性急性肾衰的治疗　尽快解除梗阻。尿路结石、肿瘤、畸形等,符合手术指征者进行手术治疗。

(三) 急性肾损伤/急性肾衰竭的预防　2005 年急性肾衰竭国际研讨会

制定。

1. 一级预防　指原有或无慢性肾脏病患者，没有急性肾损伤的证据时，降低急性肾损伤发生率的临床措施。① 尽可能避免使用肾毒性药物；② 早期积极液体复苏，可减轻肌红蛋白尿的肾毒性，对照研究未能证实甘露醇与碱化尿液有效；③ 需要使用造影剂时，高危患者应使用非离子等渗造影剂；④ 危重患者预防急性肾损伤/急性肾衰竭时，胶体溶液并不优于晶体溶液；⑤ 及时有效的 ICU 复苏可以降低急性肾损伤/急性肾衰竭的发生率。预防性透析患者较急性肾损伤/急性肾衰竭发生后进行透析的患者有更少的尿毒症并发症和更低的死亡率。

2. 二级预防　指原有一次急性肾损伤的情况下预防附加二次损伤，初次损伤进展时很难区分初次与二次损伤，预防的目的是防止初次损伤的二次打击，改变初次损伤的自然结果。① 必须避免低血压(收缩压<80 mmHg)，维持心输出量、平均动脉压和血容量以保证肾灌注，有利于肾功能恢复，当需要血管加压药逆转全身性血管扩张时(如脓毒症休克)，首选去甲肾上腺素；② 选择性改变肾血流量的药物，目前未显示能改变急性肾衰竭的自然后果，但肾血管扩张剂可明显降低急性肾损伤的风险，减少使用肾替代治疗的需要，降低住院死亡率，缩短 ICU 时间。肾替代治疗是严重急性肾损伤的主要治疗措施。

(四) 肾性急性衰竭的治疗

1. 少尿期的治疗

(1) 饮食与营养：少尿期，每日供给热量，儿童为 30 kcal/kg，幼儿40 kcal/kg，婴儿 50 kcal/kg。或均按每日 400 kcal/m^2 供给热量。应用高糖、适量脂肪、低蛋白、低盐、低钾、低磷饮食，糖每日 3～5 g/kg，蛋白质每日 0.5 g/kg，以优质蛋白为主，酌情补充必需氨基酸及维生素。不能口服者予以静脉高营养液。静脉滴注葡萄糖，每日 3～5 g/kg 以减轻蛋白质的分解代谢。静脉滴注必需氨基酸，以促进蛋白质的合成，降低尿素氮上升的速度。每周 1～2 次肌内注射苯丙酸诺龙 25 mg，可促进蛋白质的合成。

(2) 利尿疗法：用于急性肾衰竭早期。每次将多巴胺和酚妥拉明各 10 mg 或 0.3 mg/kg加入 100 ml 葡萄糖溶液中，按多巴胺量以每分钟 3～5 μg/kg 速度静脉滴注，结束后应用呋塞米(速尿)1～2 mg/kg 静脉推注。每日 1 次，连用 7～10 日。有循环充血时不宜用甘露醇，有血容量不足时慎用呋塞米。

(3) 补液：按下列公式计算每日摄入液量，严格控制水、钠摄入量。

- 经典公式：每日摄入液量=前 1 日尿量+不显性失水量(每日 400 ml/m^2)+异常丢失量(呕吐、大便、引流量)－内生水量(每日 100 ml/m^2)。
- 经验公式：每日摄入液量=前 1 日尿量+异常丢失量(呕吐、大便、引流量)+30 ml/kg(<1 岁) 或 20 ml/kg(1～2 岁) 或 15 ml/kg(>2 岁)。

体温每升高 1℃应增加补液量 75 ml/m^2。无吐泻时不用含钠液。治疗应使血钠正常且每日体重减少 1%。

(4) 高钾血症：应用呋塞米 1～2 mg/kg 静脉推注，限制含钾药物或食物。可应用 10%葡萄糖酸钙，每次 0.5～1 ml/kg，或每次 10～20 ml，静脉滴注或缓慢静脉推注(>10 分钟)。50%葡萄糖溶液 1～2 ml/kg 加正胰岛素静脉滴注，后者按每 4 g 葡萄糖加 1 U 胰岛素。5%碳酸氢钠 3～5 ml/kg 静脉滴注。也可应用阳离子交换树脂 0.3～1 g/kg 加 25%山梨醇 50～100 ml 口服或保留灌肠。上述处理无效时应尽早进行腹膜透析或血液透析。

(5) 代谢性酸中毒：轻度酸中毒、中度酸中毒可暂不补碱，输入碱性液可使血容量扩大、诱发低钙抽搐。但在动脉血 pH<7.20 或 HCO_3^- <12 mmol/L 时给予碱性药物纠酸，使 HCO_3^- 为 15～17 mmol/L 即可。应补 5%碳酸氢钠(ml)=(17－患者 HCO_3^- mmol/L)×体重(kg)。

(6) 低钠血症：一般不用高渗盐水，对血钠<120 mmol/L 且伴有低钠性脑水肿及水中毒者，可酌情补充，使血钠为 125 mmol/L 即可。应补 3%氯化钠溶液(ml)=[130－患者血钠(mmol/L)]×1.2×体重(kg)，一般先补总量的 1/3～1/2。

(7) 低钙血症：补碱时可诱发低钙抽搐，可按高钾血症时补钙量补充。

(8) 高磷血症：限制含磷饮食，应用氢氧化铝每日 60 mg/kg，分 3 次口服。

(9) 血液净化疗法：是急性肾损伤治疗的一个重要部分。包括腹膜透析、间歇性肾脏替代治疗(IRRT)和连续性肾脏替代治疗(CRRT)，后者包括血液滤过。婴幼儿多应用腹膜透析，在高代谢型肾衰竭、严重感染者应用血液透析。成人最常用的是间歇性血液透析(IHD)、连续性静-静脉血液滤过(CVVH)、连续性静-静脉血液透析滤过(CVVHDF)。在血液滤过的置换剂量方面，每小时 35～50 ml/kg 的剂量为低容量的血液滤过(LVHF)，即"替代肾脏的剂量"；每小时>50 ml/kg 的剂量为高容量血液滤过(HVH)，即为"治疗脓毒血症的剂量"。新兴的"混合"模式包括持续低效每日透析(SLEDD)、延长的每日透析(EDD)等，为介于 IHD 与 CRRT 的一种折中方案，已在 ICU 危重急性肾损伤的替代治疗中作为传统 CRRT 的替换模式，是今后的发展方向。这些患者每日接受治疗 6～8 小时，每周 6 日，既有 IHD 类似的迅速清除溶质作用，又有与 CRRT 类似的心血管耐受性，且比 CRRT 时的肝素等抗凝剂使用剂量低，无需昂贵的 CRRT 机器、特配的无菌置换液及专职医护人员，并有利于患者在非治疗时间进行其他必要的治疗和检查。

透析指征：① 少尿或无尿>2 日；② 严重酸中毒，血 pH<7.2，HCO_3^- <12 mmol/L；③ 血钾>6.5 mmol/L；④ 血 BUN>28.6 mmol/L，血 Cr 在婴儿>442 μmol/L，幼儿>530.4 μmol/L，年长儿>707.2 μmol/L；⑤ 严重水潴留，出现急性心力衰竭、肺水肿或脑水肿；⑥ 尿毒症症状显著；⑦ 药物或毒物中毒，该物质可被透析去除。

(10) 并发症治疗：① 胃肠道出血：可口服碳酸钙、抗酸剂预防，并可降低血清磷，也可经静脉滴注西咪替丁，每日 20 mg/kg，分 2 次给药。也可应用法莫替丁或奥美拉唑、维生素 K_1、酚磺乙胺等。② 高血压：限制盐、水。参见"高血压"一节。③ 心力衰竭：由于心肌缺氧与水肿，对洋地黄制剂非常敏感，即使少量应用，也易

发生中毒，应慎用。心力衰竭时主要治疗以酚妥拉明扩血管、呋塞米利尿、限盐、限水、吸氧为主，必要时透析治疗。参见“充血性心力衰竭”一节。④ 抽搐：与原发病有关。如狼疮性脑病、低钠血症（水中毒）、低钙血症、高血压或因尿毒症本身所致，治疗须针对原发病变。一般抗惊厥药物如水合氯醛、苯巴比妥、苯妥英钠在尿毒症患者疗效差。地西泮对控制抽搐有效，每次 0.3～0.5 mg/kg，静脉缓慢推注，每分钟 1 mg，必要时 30 分钟后重复 1 次。

2. 多尿期的治疗

（1）饮食：多尿期中，当血肌酐接近正常时，可增加饮食中的蛋白质。

（2）防治水、电解质紊乱：多尿期早期仍有氮质血症及高钾血症，按少尿期原则处理。多尿期补液量为前 1 日尿量的 1/3～2/3，为 1/2 张含钠溶液，注意防治低钠、低钾、低钙血症及脱水。

（3）防治感染：应用无肾毒性的抗生素。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中密切观察尿量、摄入量、血 BUN、Cr、血钾、血钠、血钙、血磷等电解质、酸碱水平、血压变化，注意患儿症状与体征有无改善，注意精神状况、食欲、体温等，有无高血压脑病表现如头痛、呕吐、视物不清、抽搐等；有无继发感染表现，如呼吸道、尿道、皮肤的感染；注意有无消化道出血、心力衰竭、肺水肿等表现。

2. 随访　部分患者在出院后仍有肾小管功能不全，饮水少时尿比重仍＜1.015，易发生脱水，故应在患儿出院后每个月复查尿常规、尿沉渣、尿比重、血压、肾功能，直到正常为止。

3. 预后　肾前性急性肾衰竭患者经治疗，多能恢复，预后较好。肾性急性肾衰竭中以急性肾小球肾炎的预后最好，急进性肾炎预后差。肾性急性肾衰竭经过治疗，由少尿期进入多尿期及恢复期，临床症状消失，尿量、血生化、肾功能逐渐恢复正常、无并发症者为治愈。一般少尿或无尿时间持续 3～4 周以上者或发生多脏器功能衰竭者死亡率高，可达 85%，预后恶劣。非少尿型急性肾衰竭者预后较好。

【治疗经验与解析】

1. 少尿在 24 小时内，为肾衰竭早期，应用利尿疗法可使部分少尿型肾衰竭转变为非少尿型肾衰。如果利尿疗法效果差，不宜加大呋塞米剂量，而应尽早进行透析治疗。目前主张早期预防性透析。在临床工作中，应注意预防急性肾衰竭。对失水、出血、烧伤患儿应及时补液输血，不用肾毒性药物，在多次输血中注意溶血反应，在白血病等化疗时应用别嘌醇以防尿酸结晶在肾沉着等。

2. 多尿期补液不宜过多，以不脱水为原则，补液过多可延长多尿期。

3. 在急性肾衰竭的治疗中也可试用其他药物，如 ATP 可促进受损的肾脏细胞修复与恢复功能；前列腺素 E_2、前列腺素 I_2、钙离子拮抗剂、血管紧张素Ⅱ受体 1 拮抗剂可扩张肾血管，增加肾小球滤过率；氧自由基清除剂可减少炎性反应。

第九节 遗尿症

小儿遗尿症(enuresis)是指5岁后儿童在夜间不能从睡眠中醒来而发生的无意识排尿,因此又称为夜间遗尿症(nocturnal enuresis)。根据症状可分为单纯性与复杂性遗尿症。根据病因可分为原发性与继发性遗尿症。原发性遗尿症占69%,继发性遗尿症占31%,男多于女。继发性遗尿症可继发于糖尿病、尿崩症、尿路感染或畸形、女童蛲虫病、精神创伤、脑发育不全、隐性脊柱裂、癫痫、便秘、哮喘、睡眠呼吸暂停综合征等疾病;原发性遗尿症病因不清,与排尿控制中枢发育不全、膀胱控制功能失常、睡眠和觉醒功能障碍、夜间抗利尿激素分泌减少而尿量增多、遗传因素(ENUR1基因突变)等有关。

【诊断标准】

(一)诊断依据

1. 世界卫生组织(WHO)遗尿症(ICD-10)定义　5岁或5岁以上的小儿,每月至少有1次夜间遗尿,并持续至少3个月。

2. 美国精神心理学会遗尿症(DSM-Ⅳ)定义　5岁或5岁以上的小儿,每周至少有2次夜间遗尿,并持续至少3个月。

3. 国际排尿控制会议遗尿症定义　5岁或5岁以上的小儿,每周至少有3次夜间遗尿,并持续至少6个月。

(二)分类诊断

1. 病因分类诊断　① 原发性遗尿症:自幼开始尿床,不曾有持续6个月以上的不尿床期,也称为持续性遗尿症。② 继发性遗尿症:整个病史中有持续6个月以上的不尿床期之后再次出现尿床。大多由于全身性或泌尿系统疾病等引起。

2. 症状分类诊断　① 单纯性或症状性遗尿症:是指白天无任何排尿异常,仅出现夜间遗尿,不伴有泌尿系统或神经系统的异常。② 复杂性遗尿症:是指除夜间遗尿外,白天伴有多尿等下泌尿系统症状,常继发于泌尿系统或神经系统的疾病。儿童常见的是原发性单纯性遗尿症。

(三)分型诊断

1. Wolfish分型诊断　① 膀胱依赖型遗尿:白日尿频,夜间膀胱容量减少,每夜尿几次床,加压素治疗无效;② 容量依赖型遗尿:白日膀胱容量正常,尿正常,夜间尿量多,每周尿几次床,加压素治疗有效。

2. 尿动力学分型诊断　① Ⅰ型:膀胱功能紊乱,有夜间膀胱容量减少、膀胱不稳定收缩或逼尿肌括约肌功能不协调,有其中之一为膀胱依赖型;② Ⅱ型:膀胱功能正常,但膀胱充盈到最大容量时有觉醒功能障碍,为睡眠依赖型;③ Ⅲ型:膀胱功能正常,夜间尿量大于白日尿量,为容量依赖型;④ Ⅳ型:膀胱功能紊乱,有觉醒功能障碍,为膀胱+睡眠依赖型;⑤ Ⅴ型:膀胱功能紊乱,夜间尿量大于白日尿

量，为膀胱+容量依赖型。

3. Watanabe分型诊断　① Ⅰ型(占58%)：膀胱内压力稳定，膀胱膨胀时可引起脑电图改变，但不能觉醒，为轻度的觉醒困难，尿床发生在浅睡眠。② Ⅱa型(占10%)：膀胱内压力稳定，膀胱膨胀时不引起脑电图改变，不能觉醒，为重度的觉醒困难，尿床发生在深睡眠。③ Ⅱb型(占32%)：膀胱内压力不稳定，膀胱膨胀时不引起脑电图改变，不能觉醒，尿床发生在深睡眠。

（四）唤醒障碍分级

1. Ⅰ级：入睡后2～3小时，大声呼唤其姓名，能够醒来。

2. Ⅱ级：入睡后2～3小时，大声呼唤加拍打才能够醒来。

3. Ⅲ级：入睡后2～3小时，大声呼唤加摇动身躯才能够醒来。

【治疗方案】

（一）一般治疗

1. 建立合理的生活制度和饮食习惯　白日不要过于疲劳，傍晚不宜过度兴奋，晚餐宜进干食，晚餐中勿过食蛋白质及盐类，晚餐后不宜饮水或喝各种饮料，以减少尿量。少吃咖啡因、碳酸饮料、果汁、巧克力。女童应注意会阴清洁和干燥。有便秘、糖尿病、尿路感染、蛲虫病者应积极治疗。

2. 遗尿报警器训练　为唤醒训练。装置为湿度感应器，并与电铃相连。训练5～12周后见效，训练4个月以上痊愈，适用于8岁以上的患儿。电铃电路床单的报警训练，训练2～30日后遗尿消失。该法被证明是对原发性夜间遗尿最有效的治疗方法。

3. 闹钟唤醒训练　先要掌握患儿的遗尿规律，在尚未尿床前用闹钟声唤醒患儿，令其排尿。也可用尿湿-闹钟装置，疗程在3个月以上。

4. 膀胱功能训练　包括憋尿训练、中断排尿训练。一般儿童的膀胱可容纳300 ml左右的尿液，在白天尽量多饮水，当患儿要排尿时嘱其有意识的憋尿，数1到10，直到患儿不能耐受为止，当每次尿液达350 ml以上，患儿的膀胱便具备了一定的储存尿液的功能。在排尿时，进行“开始排尿—中断—再排尿—再中断—再排尿—再中断—排尽尿液”的训练。此方法较适用于夜间多次尿床或白天尿湿的孩子。

5. 心理治疗　向家属解释本症性质，不能用打骂、惩罚的手段，应该鼓励小儿克服自卑和紧张心理，建立治愈信心，采用逐日登记，对不遗尿日给予表扬和奖励。

（二）药物治疗

1. 抗利尿激素　应用1-去氨-8-D-精氨酸血管加压素(DDAVP)，片剂商品名为弥凝，每日1次0.1～0.2 mg睡前半小时口服，如疗效不明显可增至0.4 mg。连用3～6个月，再逐渐减量，慢慢停药。突然停药易复发。如用药前1小时到用药后8小时不饮水或少饮水则疗效更好。一般的上述剂量无显著不良反

应,偶有过敏反应。禁用于高血压、水电解质紊乱、心功能不全者。婴幼儿慎用。

2. 抗胆碱药　如东莨菪碱、山莨菪碱、羟丁宁、托特罗定、奥昔布宁等,适用于功能性膀胱容量减小的患儿。

(1) 山莨菪碱:每晚睡前口服 0.3～1 mg/kg,1～2 个月后见效。联合应用山莨菪碱和麻黄碱时,口服山莨菪碱,白天 2 次,每次 0.2 mg/kg,睡前 1 次,每次 0.3 mg/kg;麻黄碱白天 2 次,每次 0.5 mg/kg,睡前 1 次,每次 1 mg/kg,10 日为 1 个疗程,用 1～2 个疗程。长效山莨菪碱每日 1 次,每次 0.5～0.75 mg/kg。

(2) 羟丁宁:有氯化羟丁宁、盐酸羟丁宁、长效羟丁宁等。氯化羟丁宁,剂量为每日 0.3 mg/kg,分 2 次口服,连用 1～3 个月。不良反应轻微,有口干、面红,对强光不耐受、性情变化等。与 DDAVP 联合应用的疗效好。

(3) 托特罗定:对膀胱逼尿肌胆碱能受体有专一性。每日 0.1 mg/kg,每日最大剂量<2 mg,分 2 次口服,14 日为 1 个疗程。不良反应有口干、便秘、腹痛、皮肤发红、皮疹、排尿无力、尿潴留、头痛、兴奋等,如不能耐受可停药。

(4) 奥昔布宁:每日 0.25 mg/kg,每日最大剂量<5 mg,分 2 次口服,14 日为 1 个疗程。不良反应与托特罗定相同但重于托特罗定,不能耐受可停药。

3. 抗精神病药物

(1) 丙咪嗪(米帕明):有兴奋作用。用于 6 岁以上患儿,每晚睡前 1 小时口服 1～1.5 mg/kg。不良反应多,可使血压升高、神经过敏、出汗、视力模糊、焦虑、呕吐等,过量可导致心律失常、惊厥、眩晕、死亡等。由于近年来 DDAVP 应用广泛,成为治疗遗尿症的主要药物,丙咪嗪已较少应用。

(2) 阿米替林:不良反应与丙咪嗪相似但比丙咪嗪少而轻。每晚睡前 1 小时口服,0.5 mg/kg,或开始服 10～25 mg,逐渐加量,10 岁前最大剂量为 25 mg/次,10 岁后最大剂量为 50 mg/次。15 日为 1 个疗程。用 1～2 个疗程。

(3) 氯丙咪嗪(氯米帕明):有兴奋作用,7 岁以下 7～10 mg,7 岁以上 10～15 mg,每晚睡前 1 小时口服。12 周为 1 个疗程。

(4) 舒必利(硫苯酰胺):有兴奋作用,使睡眠变浅而易唤醒。每晚服 100～200 mg,4 周为 1 个疗程。

(5) 哌甲酯(利他林):使睡眠变浅而易唤醒。0.25～0.75 mg/kg,开始用小剂量,逐渐加量,每晚睡前 2 小时口服,服用 4～8 周。

4. 甲氯芬酯(遗尿丁、氯酯醒)　使患儿能够在深睡中觉醒。5～12 岁每晚服 0.1 g,12 岁以上服 0.2 g,1 个月为 1 个疗程,用 1～3 个疗程,该药不良反应少,偶见失眠、兴奋、血压波动。高血压者慎用。

5. 麻黄碱　使睡眠易醒,尿生成减少,收缩膀胱内括约肌。每晚服用 0.5～0.75 mg/kg,10 日为 1 个疗程,可重复 1～2 个疗程。可联合应用甲氯芬酯与麻黄碱,甲氯芬酯 10 岁以下 1 片(0.1),每日 3 次,10 岁以上 2 片,每日 3 次;麻黄碱每晚服用,6 岁以下半片(12.5 mg),6 岁以上 1 片(25 mg),1 周为 1 个疗程,可用 1～4 个疗程。

6. 硝苯地平　使功能性膀胱容量扩大，可减少尿的生成。每日 0.5～1 mg/kg，分 3 次口服，加上限制饮水、夜间唤醒训练，2～3 周后有效。

7. 中药治疗　中医认为遗尿属肾虚，虚则补之，多以温补固肾为主。对肾气不足、下元虚寒者用温肾固摄法。对脾肺气虚者用益气固涩法。肝经湿热者用泻火清热法。

（三）其他治疗

1. 生物反馈治疗　应用生物反馈治疗仪，每次治疗重复 30 次，每周训练 2 次，8 次为 1 个疗程，同时在临睡前 2 小时禁水及禁食含水分较多的食物。

2. 骶后孔阻滞治疗　可作用于副交感神经而产生治疗作用。依次在第 2、3、4 骶骨的双侧小凹孔内，用 7 号针刺入 1 cm，注入治疗液 4 ml。治疗液组成为：0.25% 丁哌卡因 20 ml，地塞米松（氟美松）5 mg，维生素 B_1 100 mg，维生素 B_{12} 0.1 mg，总量 24 ml。每周注射 1 次，4 周为 1 个疗程，休息 2 周可进行第 2 个疗程。有效者大多在 3～5 次注射时见效。或在骶管内注射治疗液，含纳洛酮 0.2～0.4 mg，胞磷胆碱 125～250 mg，罂粟碱 15～30 mg，生理盐水 8～15 ml。5 日 1 次，5 次为 1 个疗程。

3. 伴隐性脊柱裂的治疗　非手术治疗方法同上。可用激光穴位照射治疗，取关元、肾俞、三阴交与中极、命门、膀胱俞两组穴位，用氦-氖激光进行两组穴位交替照射，每穴 5 分钟，每日 1 次，2 周为 1 个疗程。或用氦-氖激光进行隐性脊柱裂部位照射，每次 15 分钟，每日 1 次，2 周为 1 个疗程。如隐性脊柱裂引发的脊髓拴系综合征，应及时手术治疗。

4. 其他治疗　针灸疗法、推拿按摩疗法、脉冲直流电疗等理疗方法对遗尿症有较好的疗效。

（四）分型治疗

1. 根据 Wolfish 分型　膀胱依赖型遗尿不用 DDAVP 治疗，容量依赖型遗尿用 DDAVP 治疗。夜间尿床时尿量多的患者功能性膀胱容量正常，用 DDAVP 疗效较好；夜间尿量不多的患者功能性膀胱容量小，用抗胆碱药治疗的疗效好，可加上膀胱功能训练。

2. 根据 Watanabe 分型与唤醒障碍分级　对 Watanabe Ⅰ型或唤醒障碍Ⅰ、Ⅱ级的患者用唤醒训练＋DDAVP 疗效较好；对 Watanabe Ⅱa 型或唤醒障碍Ⅲ级者可再加用使睡眠变浅的药物，如甲氯芬酯、舒必利、哌甲酯、麻黄碱等；对 Watanabe Ⅱb 型或唤醒障碍Ⅲ级者，应用唤醒训练＋抗胆碱药＋中枢兴奋药物＋膀胱功能训练。

3. 根据尿动力学分型　对Ⅰ型采用膀胱功能训练＋抗胆碱药如羟丁宁治疗；对Ⅱ型采用闹钟唤醒训练；对Ⅲ型采用 DDAVP 治疗；对Ⅳ型采用膀胱功能训练＋抗胆碱药羟丁宁治疗＋闹钟唤醒训练；对Ⅴ型采用膀胱功能训练＋羟丁宁＋DDAVP 治疗。疗程为 3 个月。功能性膀胱容量小的患儿对 DDAVP 的反应差。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗后分别观察白天和夜间尿量、小便次数，遗尿次数及小儿睡眠状态，监测血压、精神变化。必要时可行尿流动力学检查、尿常规、血生化、肾功能、脑电图、泌尿系造影及超声等检查。

2. 预后　原发性遗尿症随着年龄的增长可自发缓解，多数患儿的发病原因是膀胱控制功能成熟延迟而不是持久的疾病。9 岁以后患儿逐渐减少，在 5～9 岁患儿每年自发缓解率为 14%，10～19 岁为 16%。说明轻症患者在青春期后自愈。对于治疗棘手的患儿，应多方面寻找原因，应用分型治疗的方法。

【治疗经验与解析】

1. 患儿有健康状况欠佳、疲劳、过度兴奋或紧张、情绪波动、便秘、饮水过多等情况可使遗尿加重，要避免这些诱发因素。

2. 由于遗尿症患儿容易产生自卑、害羞、紧张的心理。家长绝对不可责备、惩罚，而应诱导、劝解患儿解除心理压力，并可定时做排尿日记，记录每次排尿的时间、尿量、饮水量、伴随症状、遗尿频率、遗尿量和可能的诱因，定期与医生交流，总结患儿遗尿的规律，必要时还可请心理医生治疗。

3. 应用药物治疗时，要注意观察患儿的治疗反应，并注意药物的不良反应，有不良反应须及时更换或停止用药。根据遗尿症分型选择药物，分型治疗的复发少，远期效果优于不分型治疗。

4. 原发性膀胱过度活动症也表现为尿急、尿频、夜尿次数增多，伴或不伴急迫性尿失禁，达不到遗尿症的诊断要求。治疗可应用托特罗定、奥昔布宁、索利那新等。

（刘光陵　何文兵　吴升华）

第十节　肾结石

肾结石(nephrolithiasis)是由于体内外多种因素，如尿路梗阻、感染、畸形、高钙尿症、甲状旁腺功能亢进、维生素 D 中毒等疾病，以及某些药物应用、饮食习惯、地理环境、遗传因素、摄入含三聚氰胺的奶粉等，造成在肾小管或肾集合系统形成的结石。部分肾结石可随尿液排入输尿管或膀胱，表现为输尿管结石或膀胱结石。在我国肾结石的主要成分是草酸钙，另外还有尿酸结石、感染性结石(磷酸镁铵或磷酸钙结石)、胱氨酸结石等。小儿肾结石发病率低于成人，但随着人民生活水平及医疗水平的提高，其发病率明显增加。

【诊断标准】

1. 临床表现　可有腰痛、腹痛，婴幼儿可有哭闹、呕吐、颜面苍白、出冷汗。镜下血尿或肉眼血尿。可伴有尿路感染、畸形、梗阻、高钙尿症、甲状旁腺功能亢进、维生素 D 中毒、肾小管酸中毒等疾病。

2. 影像学检查　腹部 X 线平片可检出含钙的不透 X 线结石。结石显影最好

的是草酸钙，其次依次为磷酸钙、磷酸镁铵、胱氨酸、尿酸结石。B型超声和静脉尿路造影可以发现X线平片上不能显示的透X线结石，如尿酸结石和黄嘌呤结石。CT扫描及磁共振水成像可检出其他影像学检查中容易遗漏的小结石。

具备上述第2项，伴或不伴第1项，可诊断为本病。

【治疗方案】

（一）结石保守治疗

1. 指征　① 结石直径≤0.5 cm，边缘光滑，位于肾窦上中极；② 无肾盂管部或输尿管狭窄，无尿路梗阻或感染。

2. 治疗方法

(1) 增加液体摄入：大量饮水，使尿量增加至每日2～2.5 L，鼓励肾结石患儿睡前及半夜多饮水，保持夜间尿液稀释状态，有利于减少结晶的形成、延缓结石生长和排除小结石。

(2) 限制盐摄入：肾小管对钠的排泄与钙成正比，限制盐的摄入，尿钠减少，尿钙也会相应减少。

(3) 限制动物蛋白摄入：高蛋白饮食者尿pH降低，尿枸橼酸减少，尿酸分泌增加，引起尿酸性结石。蛋白摄入量应控制为每日0.8～1.0 g/kg。

(4) 钙摄入：不建议低钙饮食。研究证实高钙饮食反而降低结石的发生率。饮食中的钙增加可与肠道中与草酸结合而随粪便排出体外，肠道吸收草酸减少，降低血、尿草酸浓度。低钙饮食者相反，尿草酸增多，引起继发性高草酸尿，也是结石形成的一个重要原因。低钙饮食者血甲状旁腺素增多，骨质脱钙，尿钙增多，反而易形成结石。

(5) 中医治疗：可应用排石冲剂、排石汤、消石丸，以及单味中药金钱草或车前子等。也可应用针灸治疗，穴位包括肾俞、膀胱俞、三阴交等。

（二）肾绞痛治疗　在外科治疗前的急诊治疗。① 吗啡每次0.1～0.2 mg/kg，肌内注射，或哌替啶每次1～1.5 mg/kg，肌内注射；阿托品每次0.01 mg/kg，或山莨菪碱(654-2)每次0.3～0.5 mg/kg静脉滴注。② 强刺激手法针灸治疗，穴位包括肾俞、膀胱俞、三阴交等。③ 急诊体外冲击波碎石或逆行输尿管插管，解除梗阻。

（三）外科治疗

1. 体外冲击波碎石(ESWL)　具有创伤小、并发症少、无需麻醉等优点，成为目前直径范围0.5～2 cm肾结石的标准治疗方法。ESWL适用于年龄较大、保守治疗困难、无尿路畸形的患儿，或位于肾下极、上尿路结石并完全轻度梗阻。对于患儿长期大量饮用碳酸饮料所造成的大结石，质地酥松，ESWL疗效好。因小年龄患儿不能合作，不能有稳定的卧位，难以耐受疼痛和不适，故ESWL不适合年龄较小的肾结石患儿。

2. 手术取石　对于直径>2 cm的肾结石、鹿角结石、有症状的肾盏或憩室内

结石、ESWL难以粉碎及治疗失败的结石，均可采取手术方法取石。手术取石包括经皮肾镜取石术（PCNL）、输尿管镜取石术、腹腔镜手术和开放性手术。

（四）防复发治疗　对已经排出的结石或手术取出的结石进行成分分析后，应用药物预防复发。① 胱氨酸结石：口服碳酸氢钠或枸橼酸制剂可碱化尿液，或口服乙酰半胱氨酸（富露施）、卡托普利。② 尿酸结石：口服别嘌呤醇，每日8 mg/kg，可减少尿酸产生，或口服碳酸氢钠或枸橼酸制剂碱化尿液。③ 感染性结石：应抗感染治疗，口服氯化铵酸化尿液，口服氢氧化铝凝胶限制肠道吸收磷酸。④ 草酸钙结石：维生素 B_6 和钙剂口服，或口服亚甲蓝，每次2～5 mg/kg，每日3次。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗前或治疗后观察指标包括：① 血清：钾、钠、氯、钙、镁、碳酸氢根、尿酸、甲状旁腺激素。② 尿液：尿液分析，pH、尿培养、尿肌酐、钠、钾、钙、磷、尿酸、镁、草酸盐、枸橼酸盐。③ 结石分析。④ 影像学检查：静脉尿路造影、尿路超声、肾图、排泄性膀胱造影、逆行肾盂造影、螺旋CT扫描。

2. 预后　小儿肾结石的预后随伴发疾病的不同而各异。单纯的结石患儿，手术治疗后预后较好。伴有反复尿路感染、膀胱输尿管反流、尿路畸形、肾小管酸中毒、高钙尿症等疾病者，治疗后易于复发。服用含三聚氰胺的奶粉的结石患儿，由于大部分结石较小，结构酥松，经过保守治疗后，结石多可排出而消失。少数患儿结石较多、较大，发生肾后性肾衰竭，预后较差。

【治疗经验与解析】

1. 调整患儿生活习惯，规律的生活、适当的锻炼。鼓励患儿多排尿，不要憋尿，必要时应用大量输液加呋塞米静脉推注促进小结石排出。许多药物可能会引起肾结石，如糖皮质激素、维生素D、茶碱类等，襻利尿剂可使肾小管钙分泌增加，尤其用于新生儿，可导致结石。水杨酸盐可引起尿酸结石。大剂量维生素C也可引起高草酸尿症。阿昔洛韦快速静脉注射可加速结石形成。应避免使用这些药物。

2. 在得知结石成分后，应根据结石分析的结果进行饮食预防。草酸钙结石的患儿，应限制牛奶，忌服咖啡、茶，限制高钙和高草酸的食物，如菠菜、油菜、芹菜、核桃、海鲜、虾米、海带、巧克力、豆制品等。磷酸钙结石的患儿，限制含磷高的食物，如柑、橘、葡萄、柠檬等，减少浓茶、咖啡、鱼肉、奶制品、豆制品等。尿酸结石或胱氨酸结石的患儿应限制鱼肉、动物内脏、海鲜，忌服咖啡、浓茶和可可饮料，多食新鲜水果及蔬菜，多饮新鲜果汁。

（刘光陵　黄　倩　吴升华）

第十一节　肾母细胞瘤

肾母细胞瘤（nephroblastoma）亦称Wilms瘤、肾胚胎瘤，是由于WT基因突变

致使后肾胚基持续存在而未能分化为肾小球、肾小管并呈异常增殖的肾脏恶性肿瘤性疾病。肾母细胞瘤是小儿最常见的泌尿生殖系肿瘤，90%在7岁以前发生，高峰在3～4岁，男女相等，多为单侧发病，是应用化疗、手术、放疗综合治疗措施最早且疗效最好的恶性实体瘤之一。2001年美国国家Wilms瘤研究组(NWTSG)、儿童癌症组(CCG)、小儿肿瘤组(POC)合并为儿童肿瘤组(COG)。COG主张术前一般不化疗或放疗。肾母细胞瘤组织中有16q和1p区的杂合性丢失(LOH)者的预后，差于无16q和1p区的杂合性丢失者，因此，前者需要更强有力的治疗。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 临床表现　学龄前儿童上腹季肋部一侧肿物，中等硬度，无压痛，表面光滑。可伴腹痛、消瘦、食欲不振、高血压、镜下血尿或肉眼血尿。

2. 影像学检查　B型超声、CT、静脉尿路造影或MRI检出肾脏肿瘤。

3. 病理检查　手术后标本病理检查确诊。

具备上述三项，可确诊本病。

（二）分期诊断　引自2005年美国儿童肿瘤组(COG)分期标准(术后化疗前)。

1. Ⅰ期　肿瘤局限于肾并完全切除。① 肾包膜完整。② 在切除前肿瘤无破裂或被穿刺。③ 肾窦血管未受累。④ 切除边缘无肿瘤残留依据。

2. Ⅱ期　肿瘤被完整切除。① 切除边缘无肿瘤残留依据。② 肿瘤超出肾脏(穿透肾包膜，或侵犯肾窦)。

3. Ⅲ期　术后有残留的非血行转移性肿瘤，局限于腹部。包含下列情形之一：① 腹部或盆腔的淋巴结侵犯。② 肿瘤穿透腹膜表面。③ 有腹膜种植。④ 术后肉眼或镜下发现切除边缘有肿瘤存在。⑤ 有肿瘤破溃。⑥ 肿瘤未被完全切除。

4. Ⅳ期　血行转移(肺、肝、骨骼、脑等)，腹部或盆腔以外的淋巴结转移。

5. Ⅴ期　双侧肾脏肿瘤。

（三）病理学分型

1. NWTS分型　① 分化不良型(预后不良型，Unfavorable Histology，UFH)：包括间变型(局灶性间变型和弥漫性间变型)、透明细胞肉瘤型、恶性横纹肌样肉瘤型(现认为后二者不是来自后肾胚基，不属于肾母细胞瘤)。② 分化良好型(预后良好型，Favorable Histology，FH)：包括无间变型等。

2. 欧洲国际儿童肿瘤学会(SIOP)分型　① 低危型(良好型)；② 中危型(标准型)：包括局灶性间变型等；③ 高危型(不良型)：包括弥漫性间变型等。

【治疗方案】

（一）治疗方案

1. 分化良好型(FH 型)的治疗方案　引自美国儿童肿瘤组(COG)的 AREN 0532 方案与 AREN 0533 方案，见表 9－2。

表 9－2　分化良好型肾母细胞瘤分期治疗方案

分　期	外科治疗	化学治疗	放射治疗
Ⅰ期(肿瘤＜550 g，年龄＜2 岁)	肾切除	不进行	不做
Ⅰ期(肿瘤＞550 g，年龄＞2 岁)或Ⅱ期，无 1p 和 16q 区 LOH	肾切除	EE－4A 方案：长春新碱(VCR)＋放线菌素 D(ACTD)	不做
Ⅰ期(肿瘤＞550 g，年龄＞2 岁)或Ⅱ期，有 1p 和 16q 区 LOH	肾切除	DD－4A 方案：VCR＋ACTD＋多柔比星(阿霉素，ADR)	不做
Ⅲ或Ⅳ期，无 1p 和 16q 区 LOH	肾切除	DD－4A 方案[化疗 6 周肺转移瘤不消失者，加环磷酰胺(CTX)＋依托泊苷(VP16)，为 M 方案]	做(化疗 6 周肺转移瘤完全消失者不做)
Ⅲ或Ⅳ期，有 1p 和 16q 区 LOH	肾切除	M 方案：DD－4A 方案＋环磷酰胺(CTX)＋依托泊苷(VP16)	做

2. 分化不良型的治疗方案　引自 COG 的 AREN0321 研究方案。① 局灶性间变型的Ⅰ～Ⅲ期，以及弥漫性间变型的Ⅰ期患儿，肾切除后应用 DD－4A 方案加放疗。② 局灶性间变型的Ⅳ期患儿，以及弥漫性间变型的Ⅱ～Ⅲ期患儿，肾透明细胞肉瘤的Ⅳ期患儿，肾恶性横纹肌样瘤的Ⅰ～Ⅳ期患儿，肾切除后应用 M 方案加卡铂，加放疗。③ 弥漫性间变型的Ⅳ期患儿，肾切除后化疗先应用伊立替康和长春新碱，然后应用放线菌素 D、多柔比星、环磷酰胺、卡铂和依托泊苷，加放疗。

3. 双侧肾母细胞瘤(Ⅴ期)治疗　双侧肾母细胞瘤诊断时年龄较单侧小，多数为分化良好型，但多有 1p 和 16q 区 LOH。不主张双肾切除后进行肾移植，预后并不比姑息治疗加化疗、放疗好。治疗目的是最大限度的保留肾组织，故术前最少用长春新碱、放线菌素治疗 4 周，使肿瘤缩小，如不奏效可加多柔比星和放疗 1 500 cGy，应用影像检查监测以选择适宜时间再次手术探查。如是分化良好型(分化不良型仅占 12%)，仅做双侧活检，包括取淋巴结活检。根据病理分型选择化疗方案。如能保留患肾在 2/3 以上，也可做肿瘤切除活检而不是全肾切除。必须做双侧全肾切除及肾移植时，须在化疗药应用 2 年以后，以免肿瘤复发。

4. 复发和转移瘤的治疗　Ⅰ期或Ⅱ期患者可应用补救的化疗和放疗，Ⅲ期或Ⅳ期患者有肺部复发者，应用大剂量化疗加自身造血干细胞移植。化疗药物可用伊立替康、卡铂、异环磷酰胺、替尼泊苷等。

（二）化疗方案

1. EE－4A 方案　即长春新碱＋放线菌素 D 治疗 18 周。用于年龄＞24 个

月,肿瘤>550 g 的分化良好型的Ⅰ期患儿(不需放疗),或间变型的Ⅰ期患儿(不需放疗),以及分化良好型的Ⅱ期患儿(不需放疗)。具体用法为,在手术后第 0(即术后第 1 日)、3、6、9、12、15、18 周的第 1 日应用放线菌素 D,每次 45 μg/kg,加入生理盐水 100 ml 中静脉滴注,每次最大量<0.4 mg。不良反应有恶心、呕吐、口腔炎、腹泻、脱发、骨髓抑制,局部静脉炎,静脉滴注时注意不能漏出血管外。在第 1～10 周的 10 周期间,每周的第 1 日应用长春新碱,每次 50 μg/kg,加入生理盐水 20 ml 中静脉推注。以后在第 12、15、18 周的每周的第 1 日应用长春新碱,每次 67 μg/kg,每次最大量<2 mg。不良反应为周围神经病变如感觉异常、肌无力等,胃肠道反应和骨髓抑制较轻。

2. DD－4A 方案 即长春新碱＋放线菌素 D＋多柔比星治疗 24 周。用于局灶性间变型的Ⅱ～Ⅳ期患儿(需术后放疗),以及分化良好型的Ⅲ期或Ⅳ期患儿(需术后放疗)。具体用法为,在手术后第 0、6、12、18、24 周的第 1 日应用放线菌素 D,剂量与用法同上。在第 3、9 周的第 1 日应用多柔比星,每次 1.5 mg/kg,加入生理盐水中静脉滴注,浓度<2 mg/ml,在第 15、21 周的第 1 日应用多柔比星,每次1 mg/kg。5 岁以下小儿总量<300 mg/m^2,5～10 岁小儿总量<400 mg/m^2,2 岁以下小儿须慎用,不良反应有心脏毒性、诱发感染、胃肠道反应和骨髓抑制。用药前后检查心电图、心肌酶谱等,可合用维生素 E、ATP、辅酶 Q_{10}、维生素 C 以其减少心脏毒性。在第 1～10 周的 10 周期间,每周的第 1 日应用长春新碱,每次50 μg/kg。以后在第 12、15、18、21、24 周的每周的第 1 日应用长春新碱,每次 67 μg/kg。

3. Ⅰ方案 即长春新碱＋多柔比星＋环磷酰胺＋依托泊苷治疗 24 周。用于弥漫性间变型的Ⅱ～Ⅳ期患儿(需术后放疗)。具体用法为,在手术后第 0、6、12、18、24 周的第 1 日应用多柔比星,每次 1.5 mg/kg。在第 3、9、15、21 周的第 1 日应用依托泊苷,每次 3.3 mg/kg,每日 1 次连用 5 日,加入生理盐水中静脉滴注 30 分钟以上,不良反应有胃肠道反应、骨髓抑制、脱发等。静脉推注可引起低血压。在第 1、2、4、5、6、7、8、10、11 周,每周的第 1 日应用长春新碱,每次 50 μg/kg。以后在第 12、13、18、24 周的每周的第 1 日应用长春新碱,每次 67 μg/kg。在第 3、9、15、21 周的第 1 日应用环磷酰胺,每日 1 次,连用 5 日,每次 14.7 mg/kg,加入生理盐水中维持 1～2 小时静脉滴注。在第 6、12、18、24 周的第 1 日应用环磷酰胺,每日 1 次,连用 3 日,每次 14.7 mg/kg。不良反应有骨髓抑制、胃肠道反应、脱发、出血性膀胱炎等。可应用水化疗法,随即给予 1/4～1/5 张力含碳酸氢钠的液体 30～50 ml/kg 静脉滴注,液体量控制在 2 000 ml/m^2,以保持足够尿量并碱化尿液,防止出血性膀胱炎。

(三) 放射治疗

1. 指征 ① 术前放疗:用于巨大肾母细胞瘤,6～8 日内给予 800～1 200 cGy,2 周内可见肿瘤缩小,再行手术。② 术后放疗:用于分化良好型的Ⅲ或Ⅳ期患儿,以及分化不良型的Ⅱ～Ⅳ期患儿。

2. 治疗时机 于术后48小时与术后10日开始，疗效无明显差异。早期做放疗并不影响切口愈合，但不宜晚于10日，否则增加局部复发机会。术后9日内的瘤窝扩大野放疗，对改善预后有重要意义。

3. 剂量 局部放疗的总剂量应<3 080 cGy。对于分化良好型的Ⅲ或Ⅳ期患儿，用于腹部放疗的剂量是1 080 cGy，用于肺部是1 200 cGy。分化良好型的Ⅳ期有肺转移的患儿，在化疗6周后肺部病变不消失，需进行全肺放疗。对于远处转移患者，肝脏转移者进行全肝照射，剂量1 980 cGy，肺转移者进行全胸照射，剂量1 200 cGy。

4. 并发症 对<6个月患儿不进行放疗。放疗的近期并发症包括照射区域内脊柱发育不良及脊柱侧弯、软组织和性器官发育障碍，对卵巢的损害可致第二性征发育不良及原发性闭经。肺部放疗可诱发心力衰竭，影响肺功能。放疗后长期存活者可发生第二瘤，常见的有软组织肉瘤、白血病、甲状腺瘤、肝癌、结肠癌。

（四）介入治疗 经导管动脉化疗与栓塞技术（TACE）即经肾动脉化疗栓塞术，作为术后化疗或术前姑息性治疗方法，具有创伤小、减少术前化疗不良反应、提高手术切除率等优点。但对患者生存率的影响是否比全身化疗更好，尚无定论。

【疗效观察与随访】

1. 观察指标 治疗期间注意监测血常规、肝肾功能、心电图、腹部影像学检查，随访检查患儿生长发育情况。每1～2周查血常规，白细胞<4×10^9/L应减少化疗药物剂量，白细胞<3×10^9/L应停药。也可应用粒细胞集落刺激因子治疗。

2. 疗效标准 ① 完全缓解：影像学检查未发现残留肿瘤迹象，维持1个月以上者。② 持续完全缓解：完全缓解3个月以上者。③ 部分缓解：影像学检查发现肿瘤缩小50%以上，未达到完全缓解，维持在1个月以上者。④ 好转：影像学检查发现肿瘤缩小未达到50%者。⑤ 进展：临床表现及影像学检查发现疾病有进展者。

3. 预后与随访 分化良好型治疗后的8年存活率为80%～98%，复发者治疗后的长期存活率为40%～70%。肾母细胞瘤的复发或转移，多发生在诊断后的6个月以内。近年来由于广泛应用化疗，控制并推迟了肿瘤的复发及转移时间，故认为肾母细胞瘤应随访5年为宜。除常规体检外，应做X线胸片和腹部B超检查。分化良好型的Ⅰ、Ⅱ期患者每3个月随访1次，1年后改为每半年1次。分化不良型Ⅰ、Ⅱ期患者和Ⅲ、Ⅳ期患者，每1～3个月随访1次，2年后改为每半年1次。

【治疗经验与解析】

1. 影响肾母细胞瘤预后的主要因素为组织分化程度、分期、复发、血行或淋巴转移以及是否合理综合治疗。故术前要明确组织分化程度，应用规范的肿瘤分期标准，明确是否有血行、淋巴或远处转移，制定合理的个体化治疗方案。治疗结束

后要定期随访，有的患者在治疗后恢复良好，但由于未能严格随访，死于复发或转移。

2. NWTS和SIOP对术前化疗一直存在争议。NWTS不主张行术前化疗，认为术前化疗可能改变肿瘤的病理类型及失去部分重要的分期信息，且对单侧无血行转移的患者，目前尚没有资料显示术前化疗的疗效优势。SIOP侧重于术前化疗，认为术前联合化疗（长春新碱＋放线菌素D应用4周）可降低肿瘤破裂发生率，提高无复发生存率，但对总生存率无影响。目前一般主张，对于手术不能完全切除的肿瘤、已有远处转移的初治肿瘤，可先化疗，使肿瘤缩小，分期前移，然后再手术，可提高初治缓解率。

3. 传统认为放射治疗的放疗剂量，应视年龄大小而定。但目前采用术后放疗配合术后化疗时，认为降低放疗剂量也可以取得同样的治疗效果，并且减少了放疗的近期和远期并发症。因此主张小剂量放疗。

4. 化疗和放疗使肾脏、心脏、肺脏、性腺等发生损害，严重影响远期生存质量。从1986年的NWTS－3方案、1993年的NWTS－4方案到2002年的NWTS－5方案，化疗的时间已大大缩短，早期和晚期肿瘤的化疗总时间分别降到18周和24周，4年的无复发生存率（EFS）与长疗程相似，但化疗的不良反应已大大减少，远期生存质量有所提高。NWTS－5方案治疗的FH型Ⅰ期患者的4年的EFS达到92.4％，间变型Ⅰ期患者的4年的EFS为69.5％，弥漫性间变型Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期患者的4年的EFS分别为82.6％、64.7％、33.3％，提示Ⅲ、Ⅳ期患者化疗还应强化。COG的AREN 0532方案、AREN 0533方案和AREN 0321方案，目标是使4年的EFS达到75％～85％。

（刘光陵 茅 松 吴升华）

第十二节 左肾静脉压迫综合征

左肾静脉压迫综合征（left renal vein entrapment syndrome）亦称胡桃夹现象（nut cracker phenomenon），是指左肾静脉汇入下腔静脉的行程中因走行于腹主动脉和肠系膜上动脉之间形成的夹角内而受到挤压所引起的一组临床症状。本病以5～14岁儿童多见，尤其见于体型消瘦的青少年。主要表现为：① 非肾小球性血尿：镜下血尿或肉眼血尿，运动或直立时加重。② 直立性蛋白尿：微量至＋＋。③ 生殖静脉综合征：左侧睾丸静脉或卵巢静脉淤血所致，左侧胁腹痛，腰痛，直立或行走时加重。④ 男童左精索静脉曲张。此外，尚可见高血压及少女月经不规则等。

【诊断标准】 引用并综合伊藤克己、Wolfish和Bushi的诊断标准。

1. 一侧性肾出血。

2. 尿钙排泄量正常，24小时尿钙＜4 mg/kg，尿Ca^{2+}/Cr(mg/mg)＜0.21。

3. 尿中红细胞形态正常，均一性即形态正常的红细胞＞90％。

4. 肾活检呈轻微变化。

5. 腹部B超和CT检查显示左肾静脉受压和扩大，扩张部直径>狭窄部直径2倍，或左肾静脉最小直径与最大直径之比<0.33。

6. 左肾静脉与下腔静脉间的压差>5 cmH_2O(0.49 kPa)。

具备上述第1～3项和第5项，可临床诊断为本病，同时具备第4、6项，可确诊本病。

【治疗方案】

（一）一般治疗　对无症状血尿及表现为直立性蛋白尿的患儿不需要治疗，但需要随访。该病一般随患儿年龄增长，肠系膜上动脉与腹主动脉夹角处脂肪及结缔组织的增加或侧支循环的建立，淤血状态得以改善而症状缓解。明显血尿者避免体育运动。剧烈运动、长久直立或感冒可诱发血尿或使血尿反复发作者，故应避免上述诱因。

（二）药物治疗　血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)如卡托普利等，以及血管紧张素转换酶受体抑制剂(ARB)，可扩张血管，改善血管压力，可对减轻肾淤血有一定的疗效。剂量与用法参见“肾病综合征”一节。同时应用补中益气汤和活血化淤的中药，能明显提高治疗效果。

（三）外科治疗

1. 适应证　① 经2年以上观察或内科对症治疗，症状无缓解或加重者。② 出现并发症，如大量血尿导致贫血、持续腰胁痛、精索静脉曲张、高血压、反复乏力、头痛、焦虑等，并已经影响生活的患者。③ 有肾功能损害，排除其他原因者。

2. 治疗方案

(1) 经腹开放手术：包括左肾静脉移位术和肠系膜上动脉移位术。前者即把左肾静脉切断后下移15 cm，与腔静脉端侧吻合解除压迫；后者指切断肠系膜上动脉，下移至左肾静脉下方与腹主动脉端侧吻合。

(2) 支架介入术：包括球囊膨胀式内支架置放术、自胀式内支架置放术等。

(3) 左肾固定术：用于因肾移位导致本病者。

(4) 精索内静脉高位结扎术：对以精索静脉曲张为主要临床表现的患儿，若伴有血尿、腹痛及肾功能损害，可行精索内静脉高位结扎术，同期行精索内静脉转流术。

【疗效观察与随访】

1. 观察指标　外科治疗后观察腹部超声检查，对比治疗前后左肾静脉受压情况，每日1次连续3日尿常规以及尿沉渣检查。内科保守治疗者，每年进行1次腹部超声检查和肾功能检查。

2. 治愈标准　经治疗后尿检验正常，超声检查经过腹主动脉与肠系膜上动脉夹角的左肾静脉前后内径之比小于2倍，随访半年后无复发为痊愈。

【治疗经验与解析】　小儿随年龄增长，本病可自然缓解。故确诊的儿童应首

选观察和保守治疗，同时加强营养，改善体质，定期随访，确有手术适应证的患者，则应慎重选择手术治疗方案。

（刘光陵 茅 松 吴升华）

第十三节 特发性高钙尿症

高钙尿症（hypercalciuria）是指尿中有较多钙排出超过了正常范围，分为特发性和继发性高钙尿症，后者继发于肾小管酸中毒、甲状旁腺功能亢进、维生素D中毒、长期卧床等。本节讨论的特发性高钙尿症（idiopathic hypercalciuria），是一组原因不明的、血钙正常而尿钙排泄增多的疾病，可有家族性，表现为常染色体显性遗传。临床表现为反复发作性肉眼血尿或镜下血尿，部分患儿可伴有尿频、尿急、尿痛、遗尿、白天尿失禁、腰痛、腹痛及泌尿道结石、感染症状。根据病因分为：① 肠吸收型（吸收型）：部分患者是由于肾小管对磷重吸收障碍，低磷血症使维生素D合成增多，导致肠吸收钙过多。② 肾漏出型（肾性）：为肾小管重吸收钙障碍所致。

【诊断标准】

（一）诊断标准

1. 原因不明的血尿尤其反复发作的无痛性血尿，不伴明显的蛋白尿。

2. 尿红细胞形态检查为非肾小球源性血尿，即红细胞为均一性。

3. 可有家族泌尿系结石史。

4. 两次以上在正常饮食情况下，测定早餐后2小时尿 Ca^{2+}/Cr（mg/mg）>0.21。

5. 两次以上测定24小时尿钙>0.1 mmol/kg（4 mg/kg）。

6. 排除由应用钙剂或呋塞米治疗、维生素D中毒、长期卧床、甲状腺或甲状旁腺功能亢进、远端肾小管酸中毒、范可尼综合征、Bartter综合征、肾结核、Wilson病、髓质海绵肾、恶性肿瘤等因素所引起的继发性高钙尿症。

具备以上六点可诊断为特发性高钙尿症。

（二）分型诊断

1. 肠吸收型　空腹测定尿 Ca^{2+}/Cr（mg/mg）<0.21，钙负荷后尿 Ca^{2+}/Cr（mg/mg）>0.21。钙负荷试验方法为，先给低钙饮食7日，即停食乳品及钙、维生素D剂等，每日钙入量小于250 mg。试验前晚餐后禁食，于晚9时及午夜各饮水5～10 ml/kg，试验日清晨7时排尿弃去，再饮等量水，收集上午7～9时尿测定空腹尿 Ca^{2+}/Cr。上午9时服10%氯化钙按1 g/1.73 m^2，或元素钙15～20 mg/kg，收集上午9时至下午1时尿，再测尿 Ca^{2+}/Cr。

2. 肾漏出型　空腹与钙负荷后尿 Ca^{2+}/Cr（mg/mg）>0.21。

【治疗方案】

（一）一般治疗　适当多饮水维持较高尿流量，避免过量盐摄入。限制含草

酸较多的饮食如果汁、巧克力等，限制含尿酸多的饮食。一般不限制食物中钙量，每日钙入量保持在400～600 mg。对肠吸收型患者且伴有结石、肉眼血尿、严重尿频尿急者予以适当限钙。进餐时服用糠麸，可抑制肠钙吸收，使肠吸收型患者尿钙减少。有血尿者避免剧烈运动。

（二）药物治疗

1. 氢氯噻嗪　主要用于肾漏出型，能增加肾小管对钙的重吸收，减少尿钙的排泄。剂量为1～2 mg/kg，分12次服用。用药最初数日尿钙及血尿可一时性加重，但4～5日后尿钙即明显减少，约2周后尿钙可降至正常水平。疗程一般6～8周。长期用药偶可致高尿酸血症、高血糖、血钾下降、血脂升高等，应定期监测。

2. 磷酸盐（钠或钾盐）　每日1～3 g，用于肠吸收型。尤对低血磷的高尿钙症有效。其作用可能是肠内钙磷结合，减少肠钙吸收，或增高血磷，使维生素D下降，减少肠钙吸收。也可应用离子交换树脂磷酸纤维素钠，防止肠钙吸收。

3. 枸橼酸钾溶液　可降低尿钙饱和度，避免结石形成。

【疗效观察与随访】　治疗前后观察指标包括尿沉渣检查、尿肌酐、尿钙磷，24小时尿钙定量，24小时尿蛋白定量，中段尿培养，血生化包括血肌酐、尿素氮、电解质，泌尿系B超，尿路X线平片，静脉肾盂造影，必要时行肾CT检查。

【治疗经验与解析】

1. 由于本病患者尿钙排出增多，钙的代谢呈负平衡，对生长期的骨骼可产生不利影响。因此，本病的及时治疗一方面可维持生长期的骨骼发育，另一方面可防止其后尿路结石的发生。

2. 食物中钙量一般不限，尤其在生长期的小儿，因患儿常已呈钙负平衡、骨密度下降，进一步限钙将加剧钙的负平衡，刺激甲状旁腺素分泌，使骨密度进一步降低，引起镁排泄及继发高草酸尿。即使是肠吸收型每日钙入量也应在正常需要范围，即每日400～600 mg；对于肾漏型更不应该限制钙的摄入，但每日总量最好不超过1 000 mg。

（刘光陵　史　卓　吴升华）

第十四节　Alport综合征

Alport综合征（Alport syndrome，AS）又称遗传性进行性肾炎，是由于Ⅳ型胶原α链的基因突变引起肾小球基底膜损伤，导致血尿和肾功能进行性减退，常伴有感音神经性耳聋和眼部异常的遗传性肾脏疾病。平均发病年龄为6岁，多以血尿为首发症状。根据遗传方式分为：① X连锁显性遗传AS（XLAS）：占85%，由于X染色体的COL4A5基因突变所致，伴有弥漫性平滑肌瘤者为COL4A5、COL4A6基因突变所致，症状出现早而重；② 常染色体隐性遗传AS（ARAS）：占14%，由于2号染色体的COL4A3、COL4A4基因突变所致；③ 常染色体显性遗传AS

(ADAS):占1%,也是由于2号染色体的COL4A3、COL4A4基因突变所致。

【诊断标准】 引用并综合Flinter、Gregory的诊断标准。

1. 家族性血尿,伴有或不伴耳聋、进行性肾功能减退。

2. 可伴有高频性感音性神经性耳聋。可有眼部异常如前圆锥形晶状体及黄斑周围色素改变等。可伴巨血小板减少症、白细胞包涵体、食管或气管或女性生殖道弥漫性平滑肌瘤。

3. 电子显微镜检查证实肾活检标本肾小球基底膜不规则地变薄、增厚、撕裂分层。

4. 免疫荧光或免疫组化染色检查显示肾小球基底膜Ⅳ型胶原α链完全或部分消失,可伴皮肤基底膜上Ⅳ型胶原α链消失。

5. 分子生物学检测有COL4An(n=3、4、5或6)基因突变。

具备上述第1~3项,可临床诊断为本病,同时具备第4或第5项,可确诊本病。

【治疗方案】

(一)一般治疗 本病多数为持续性镜下血尿,为肾小球性血尿,可因呼吸道感染或劳累出现发作性肉眼血尿,因此,需预防感染,减少运动。避免使用肾毒性药物。对症治疗以延缓病情进展速度。血尿引起贫血者,可补充铁剂,参见"营养性缺铁性贫血"一节。高血压者应用降压药,参见"高血压"一节。耳鼻喉科治疗听力障碍,眼科治疗眼部病变。

(二)药物治疗

1. 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(ARB) 依那普利的开始剂量为每日0.05 mg/kg,逐渐加大至每日0.5 mg/ kg,用药10年。ARB剂量参见"肾病综合征"一节。有报道可减少蛋白尿,延缓肾脏病变进展。

2. 免疫抑制剂 环孢素A(CSA)最初剂量为每日5 mg/kg,然后适当调整使平均血药浓度维持在100 ng/ml,治疗7~10年。有报道能明显降低尿蛋白,稳定肌酐清除率,延缓肾小球纤维化,从而延缓发展到终末期肾病的进程。

(三)肾移植 进展至终末期肾脏病者,肾移植是有效的治疗措施之一。在等待肾移植期间,进行间歇性肾脏替代治疗(IRRT)或连续性肾脏替代治疗(CRRT),以及对症治疗等。2%~6%肾移植者体内产生抗移植肾的正常基底膜的抗体,发生抗肾基底膜肾炎,使移植失败。第二次肾移植术仍有再次发生抗肾基底膜肾炎的风险。

(四)基因治疗 基因治疗的研究取得了一定的进展,但用于临床目前尚不成熟。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容 治疗中注意监测尿沉渣、Addis计数、24小时尿蛋白定量及肾功能检查、血压。

2. 预后　与性别有关。X连锁显性遗传的患者，男性症状出现早而重，预后较差，发生重症蛋白尿的患儿预后亦差，多在20岁后进入慢性肾衰竭阶段。女性症状轻或为无症状的基因携带者，较少发展为肾衰竭。

【治疗经验与解析】 本病尚无特效治疗。尽管有各种试图延缓疾病进展的尝试治疗，但疗效尚无定论。肾移植是目前有效的治疗方法。

（刘光陵　黄　倩　吴升华）

第十五节　薄基底膜肾病

薄基底膜肾病(thin basement membrane nephropathy)以往称为良性家族性血尿，是由于2号染色体的COL4A3、COL4A4基因突变所致的以电镜下肾小球基底膜弥漫变薄为特征的常染色体遗传性肾脏疾病。以常染色体显性遗传为主，偶有常染色体隐性遗传。临床上呈良性经过，多表现为持续镜下血尿，一般无高血压、肾功能不全及眼、耳异常，预后良好。由于本病病因与常染色体显性或隐性遗传的Alport综合征(ADAS或ARAS)相同，而ADAS或ARAS症状亦轻，尤其是基因携带者，并且Alport综合征也有肾小球基底膜弥漫变薄，因此，近来国外学者认为薄基底膜肾病是ADAS或ARAS的基因携带者，两病统称为“Ⅳ型胶原相关性肾病”或“Ⅳ型胶原肾病”。

【诊断标准】

1. 持续性镜下血尿和发作性肉眼血尿，无进行性肾功能不全的表现。

2. 第一级亲属有镜下血尿，无耳聋、肾功能不全的家族史。

3. 电镜下肾小球基底膜变薄的标准：① 弥漫或节段性基底膜变薄，平均厚度<200 nm；② 基底膜变薄的区域占血管襻滤过膜的50%以上；③ 有一个以上的血管襻基底膜变薄。

4. 分子生物学检测有COL4An(n=3、4)基因突变。

具备上述第1～3项，排除其他可有肾小球基底膜变薄的疾病，如IgA肾病、系膜增生性肾炎、Alport综合征等，可临床诊断为本病，同时具备第4项，可确诊本病。

【治疗方案】

（一）一般治疗　本病多数为持续性镜下血尿，为肾小球性血尿，可因呼吸道感染或劳累出现发作性肉眼血尿，因此，需注意预防呼吸道感染，避免剧烈体力活动或过度疲劳。避免应用肾毒性药物。

（二）对症治疗　肉眼血尿引起贫血者，可补充铁剂，参见“营养性缺铁性贫血”一节。少数伴有高血压者，应用降压药，参见“高血压”一节。有报道应用血管紧张素转换酶抑制剂，可使50%患者的肉眼血尿发作减轻，参见“Alport综合征”一节。

【疗效观察与随访】 治疗中观察指标包括尿沉渣、Addis 计数、24 小时尿蛋白定量及肾功能检查、血压。鉴于极少数患儿可能出现蛋白尿、高血压，甚至肾功能不全，因此长期随访是必要的。

【治疗经验与解析】 绝大部分本病患儿呈一良性经过，无需特殊治疗，但应长期随访。

（刘光陵　何　旭　吴升华）

第十六节　IgA 肾病

IgA 肾病（IgA nephropathy）通常所指原发性 IgA 肾病，是与免疫反应、遗传背景有关的，以肾小球系膜区和（或）毛细血管襻 IgA 沉积为特征的肾小球炎性疾病。本病多见于年长儿和青年，男女比例约为 2∶1。起病前多有上呼吸道病毒等感染为诱因。临床表现多样，呈现慢性进展，25%～30%的患者在 20～25 年后出现终末期肾脏病，需要肾替代治疗。

【诊断标准】

（一）诊断依据　主要引自 2010 年中华医学会儿科学分会肾脏学组《原发性 IgA 肾病诊断治疗指南》。

1. 在上呼吸道病毒等感染、胃肠道病毒等感染后发作性肉眼血尿，持续性镜下血尿。可伴有不同程度的蛋白尿。部分患者表现为肾病综合征、急性肾炎综合征，甚至急进性肾炎综合征，可合并高血压及肾功能减退。

2. 免疫荧光或免疫组化染色示肾小球系膜区和（或）毛细血管襻有以 IgA 为主的免疫球蛋白沉积。

3. 排除过敏性紫癜、系统性红斑狼疮、慢性肝病等疾病所致 IgA 在肾组织沉积。

具备上述三项，可诊断为本病。

（二）临床分型诊断　引自 2010 年中华医学会儿科学分会肾脏学组《原发性 IgA 肾病诊断治疗指南》。

1. 孤立性血尿型：包括复发性肉眼血尿型和孤立性镜下血尿型。

2. 孤立性蛋白尿型：24 小时尿蛋白定量＜50 mg/kg。

3. 血尿和蛋白尿型：肉眼血尿或镜下血尿，24 小时尿蛋白定量＜50 mg/kg。

4. 急性肾炎型：有血尿、高血压、氮质血症中任意 2 项。

5. 肾病综合征型：24 小时尿蛋白定量＞50 mg/kg，伴或不伴低蛋白血症、高脂血症、水肿。

6. 急进性肾炎型：起病急，有急性肾炎型表现，并有持续性少尿或无尿、进行性肾功能减退。

7. 慢性肾炎型：起病缓慢，持续性血尿和蛋白尿，部分患者有水肿、高血压及

不同程度的肾功能减退，病程>1年。

（三）病理分型诊断

1. Ⅰ级：绝大多数肾小球正常，偶见轻度系膜增宽（节段）伴或不伴细胞增殖。

2. Ⅱ级：半数以下肾小球局灶节段性系膜增殖或硬化，罕见小的新月体。

3. Ⅲ级：轻至中度弥漫性系膜细胞增殖和系膜基质增宽，偶见小的新月体和球囊粘连。

4. Ⅳ级：重度弥漫性系膜细胞增殖和基质硬化，部分或全部肾小球硬化，可见新月体（<45%）。

5. Ⅴ级：病变性质类似Ⅳ级，但更严重，>45%肾小球伴新月体形成。

【治疗方案】

（一）一般治疗　本病因呼吸道或胃肠道感染、劳累出现发作性肉眼血尿，因此，需注意预防和积极控制呼吸道等感染，注意休息。避免某些食物抗原如蛋、奶制品等，避免应用肾毒性药物。对症治疗包括应用降压药、利尿剂等。

（二）以血尿为主要表现的治疗　引自2010年中华医学会儿科学分会肾脏学组《原发性IgA肾病诊断治疗指南》。

1. 持续性镜下血尿　对孤立性镜下血尿、肾脏病理Ⅰ级或Ⅱ级者，无需特殊治疗，但需定期随访。如随访中出现病情变化，如合并蛋白尿、持续性肉眼血尿、高血压等，应重新评价，按以下治疗。

2. 肉眼血尿　对与腭扁桃体感染密切相关的反复发作性肉眼血尿，可酌情进行腭扁桃体摘除术。对持续2～4周以上的肉眼血尿者，应用甲泼尼龙冲击治疗1～2个疗程。甲泼尼龙每次15～30 mg/kg，每次最大剂量<1 g，加入10%葡萄糖液100 ml中，每日1次维持1～2小时静脉滴注，连用3日为1个疗程。间隔1周后可重复1个疗程。

（三）合并蛋白尿的治疗

1. 轻度蛋白尿　对24小时蛋白尿<25 mg/kg、肾脏病理Ⅰ级或Ⅱ级者，可以应用血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI），如贝那普利、赖诺普利，后者每日0.4 mg/kg，每日1次口服，最大量每日<20 mg。维生素E每日300～400 mg，分3～4次口服，有降蛋白尿的作用。

2. 中度蛋白尿　对24小时蛋白尿25～50 mg/kg、肾脏病理仅显示中度以下系膜增生者，应用ACEI或ACEI加血管紧张素受体拮抗剂（ARB），剂量参见“肾病综合征”一节。当每分钟内生肌酐清除率<30 ml/1.73 m^2时慎用。

3. 肾病综合征型或伴肾病水平蛋白尿　对24小时蛋白尿>50 mg/kg、肾脏病理仅显示中度以上系膜增生者，在应用ACEI和（或）ARB的基础上，采用长程激素联合免疫抑制剂治疗，疗程1～2年以上。激素为泼尼松口服，每日1.5～2 mg/kg，4周后可改为隔日给药并逐渐减量。免疫抑制剂首选环磷酰胺，也可酌情应用吗替麦考酚酯、来氟米特、雷公藤、环孢素A、他克莫司、硫唑嘌呤、咪唑立

宾等，剂量参见“肾病综合征”与“系统性红斑狼疮”两节。多药联合即“鸡尾酒式治疗”疗效优于单独应用激素，即激素＋免疫抑制剂（环磷酰胺或硫唑嘌呤等）＋抗凝剂（肝素、华法林、双嘧达莫等）。

（四）伴新月体形成的治疗

1. 对急进性肾炎型（新月体肾炎）或肾脏病理新月体形成累及肾小球数＜25％～30％时，可应用：① 大剂量甲泼尼龙冲击治疗，每次 15～30 mg/kg，每日 1 次静脉滴注，连用 3 日，然后口服泼尼松，用法同上，并每月予以环磷酰胺冲击治疗，每次 0.5 g/m^2 静脉滴注，每月 1 次共 6 个月。② 环磷酰胺冲击或每日口服 1.5 mg/kg，联合小剂量泼尼松口服，每日 0.8 mg/kg。

2. 急进性肾炎型发生急性肾衰竭，或肾脏病理Ⅴ级发生慢性肾衰竭者，应用肾替代治疗透析维持，有条件可进行肾移植。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中注意监测尿沉渣、Addis 计数、24 小时尿蛋白定量及肾功能检查、血压等。

2. 预后　本病为长期缓慢进展性疾病，但儿童期发病的患者预后好于成人发病的患者。90％儿童患者持续存在血尿和蛋白尿 10 年而不出现肾衰竭，少数患儿可自行缓解，25％～30％的患者在 20～25 年后出现终末期肾脏病，需要肾替代治疗。发病年龄小的比发病年龄大的预后好，有肉眼血尿的比无肉眼血尿的预后好，病初即有高血压、肾功能受累或每日尿蛋白＞1 g 的预后差。肾脏病理有弥漫性系膜增生、新月体形成、肾小球硬化者预后差。

【治疗经验与解析】

1. 本病的发病机制尚未完全清楚，因此也无特异性治疗。目前本病的治疗多为针对临床主要表现以及肾脏病理表现的轻重，采取多药联合、低毒性、长疗程（一般 1～2 年以上）的治疗原则。在药物应用方面，以往曾应用苯妥英钠减少血 IgA，虽然可减少部分患者的血尿发作，但未能延缓病理进展，现已少用。其他应用的治疗有鱼油、血浆置换、雄激素、大剂量免疫球蛋白、多种中药等，由于研究缺乏循证医学的证据，即缺少多中心、大样本的随机、对照、双盲的研究，疗效尚不肯定。

2. 日本报道应用咪唑立宾治疗儿童 IgA 肾病，每日口服 5 mg/kg，治疗 2 年，多数患儿蛋白尿明显减少，重复肾活检未见肾小球硬化显著增加，治疗期间患儿耐受性好，可以试用。

（吴升华　吴家鸣）

第十章

血液系统疾病

第一节　营养性缺铁性贫血

营养性缺铁性贫血(nutritional iron deficiency anemia)是由于营养不足导致体内铁缺乏致使血红蛋白合成减少而引起的一种小细胞低色素性贫血，是铁缺乏症发展最为严重的阶段。铁缺乏症是指机体总铁含量降低的状态，包括铁减少期(ID)、红细胞生成缺铁期(IDE)、缺铁性贫血期(IDA) 3 个发展阶段。此种贫血为小儿贫血中最常见的一种，以 6 个月至 2 岁婴幼儿发病率最高，其病因包括先天储铁不足(早产儿、多胎儿等)、铁摄入量不足、生长发育因素、铁吸收障碍、铁丢失过多。

【诊断标准】 引自 2008 年中华医学会儿科学分会血液学组《儿童缺铁和缺铁性贫血防治建议》。

（一）缺铁诊断标准(缺铁是指铁减少期与红细胞生成缺铁期)

1. 具有导致缺铁的危险因素，如喂养不当、生长发育过快、胃肠疾病和慢性失血等。

2. 血清铁蛋白<15 μg/L，伴或不伴血清转铁蛋白饱和度降低(<15%)。

3. 血红蛋白正常，且外周血成熟红细胞形态正常。

（二）缺铁性贫血(IDA)诊断标准

1. 血红蛋白降低，6 个月至 6 岁<110 g/L，6 岁～14 岁<120 g/L。海拔每升高 1 000 m，血红蛋白标准上升 4%。

2. 外周血红细胞呈小细胞低色素性改变，平均红细胞容积(MCV)<80 fl，平均红细胞血红蛋白含量(MCH)<27 pg，平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)<310 g/L。

3. 具有明确的缺铁原因，如铁供给不足、吸收障碍、需求增多或慢性失血等。

4. 铁剂治疗有效，铁剂治疗 4 周血红蛋白应上升 20 g/L 以上。

5. 铁代谢检查指标符合 IDA 诊断标准，下述 4 项中至少满足 2 项，但应注意血清铁和转铁蛋白饱和度易受感染和进食等因素影响，并存在一定程度的昼夜变化。① 血清铁蛋白<15 μg/L，同时测 C-反应蛋白，尽可能排除感染和炎症对血清铁蛋白的影响；② 血清铁<10.7 μmol/L(60 μg/dl)；③ 总铁结合力>62.7 μmol/L(350 μg/dl)；④ 转铁蛋白饱和度降低<15%。

6. 骨髓穿刺涂片和铁染色，骨髓可染色铁显著减少甚至消失、骨髓细胞外铁明显减少(0～±)(正常值+～+++)、铁粒幼细胞比例<15%。

7. 排除其他小细胞低色素性贫血，尤其应与轻型地中海贫血鉴别，注意鉴别慢性病贫血、肺含铁血黄素沉着症等。

凡符合上述第1、2、3项，根据相关检查又具备了第7项，可拟诊为IDA；如同时再具备第5项，可确诊为IDA。基层单位中，符合上述第1～4项，可诊断为IDA。第6项不作为IDA常规诊断手段，在诊断困难和治疗无效的情况下可考虑进行。

（三）分度诊断

1. 轻度　血红蛋白90 g/L至正常下限，新生儿血红蛋白120～145 g/L。

2. 中度　血红蛋白60～90 g/L，新生儿血红蛋白90～120 g/L。

3. 重度　血红蛋白30～60 g/L，新生儿血红蛋白60～90 g/L。

4. 极重度　血红蛋白<30 g/L，新生儿血红蛋白<60 g/L。

【治疗方案】　主要引自2008年中华医学会儿科学分会血液学组《儿童缺铁和缺铁性贫血防治建议》。

（一）一般治疗　加强护理，避免感染，注意休息。合理喂养，给予高蛋白富含铁元素、维生素C的食物、蔬菜和水果。尽可能查找导致缺铁的原因和基础疾病，并采取措施去除病因，如纠正厌食和偏食等不良饮食行为习惯、治疗慢性失血疾病等。中度以上贫血常伴营养不良，因机体免疫力低下易合并感染，注意防治。

（二）药物治疗

1. 口服铁剂　应采用亚铁制剂口服补铁，有利于铁的吸收。多种亚铁制剂可供选择(参见表10-1)，应根据供应等情况决定采用何种制剂，但应按元素铁计算补铁剂量，即每日补充元素铁2～6 mg/kg，餐间服用，每日2～3次。从小剂量开始，如无不良反应，可在数日内加至足量。可同时口服维生素C促进铁吸收。应在血红蛋白正常后再继续补铁2个月，恢复机体储存铁水平。必要时可同时补充其他维生素和微量元素，如叶酸和维生素B_{12}。循证医学资料表明，间断补充元素铁，每次1～2 mg/kg，每周1～2次或每日1次，亦可达到补铁效果，疗程2～3个月。

表10-1　常用铁剂

药　名	规格	含元素铁量	剂量(按规格计)
硫酸亚铁	0.3 g/片	60 mg/片	每日10～30 mg/kg
2.5%硫酸亚铁合剂	100 ml/瓶	5 mg/ml	每日0.4～1.2 ml/kg
福乃得(硫酸亚铁控释片)	525 mg/片	100 mg/片	每日10～30 mg/kg
富马酸亚铁	0.2 g/片	66 mg/片	每日8～20 mg/kg

续 表

药 名	规格	含元素铁量	剂量(按规格计)
葡萄糖酸亚铁	0.3 g/片	36 mg/片	每日 20～30 mg/kg
速力菲(琥珀酸亚铁)	0.1 g/片	35 mg/片	每日 9～18 mg/kg
力蜚能胶囊(多糖铁)	0.15 g/粒	69 mg/粒	每日 4～6 mg/kg
力蜚能溶液	60 ml/瓶	20 mg/ml	每日 0.2～0.3 ml/kg

2. 口服制剂不良反应　常有恶心、胃痛、腹痛、黑便、轻度腹泻、便秘等。禁用于肺含铁血黄素沉着症、血色病、肝肾功能严重损害、消化性溃疡、溃疡性结肠炎。单次过量服用铁剂量 1 000 mg 可急性中毒，有坏死性胃炎、肠炎、严重呕吐、腹泻、腹痛、血压降低、休克、昏迷、代谢性酸中毒、抽搐，单次服用铁剂量 2 000 mg 可致死亡。急性中毒者应用祛铁敏(祛铁胺)救治。祛铁敏每日 1.6 g，分 3 次肌内注射。

3. 注射铁剂

(1) 适应证：① 由于胃肠道疾病如消化性溃疡、溃疡性结肠炎等或胃肠道手术不能口服时；② 诊断肯定但口服治疗无治疗反应；③ 口服后胃肠道反应严重，改变制剂种类、剂量、给药时间仍无改善者。

(2) 注射铁剂：有右旋糖酐铁、山梨醇铁注射液。每支 2 ml 右旋糖酐铁或山梨醇铁含铁 50 mg，用于深部肌内注射，不可静脉使用。应按机体需铁量给药。需铁总量(mg)＝[血红蛋白正常值(g/L)－患儿血红蛋白值(g/L)]×体重(kg)×0.408。通常体重＞6 kg 患儿每次 25 mg，每日 1 次；体重＜6 kg 患儿每次12.5 mg，每日 1 次。对于肝肾功能减退者和哮喘病史、尿路感染者禁用。

(3) 不良反应：较为严重，有肌肉疼痛、发热、寒战、恶心、呕吐、面部潮红、腹泻、气促、胸部压迫感、大汗、心动过速，个别可发生过敏性休克而死亡。过量中毒可用祛铁敏救治。

(三) 输血治疗

1. 指征　① 极重度贫血，或重度贫血并发心功能不全者；② 合并严重感染者；③ 急需外科手术者。

2. 注意事项　可输给浓缩红细胞悬液。每次可输注浓缩红细胞或全血 5～10 ml/kg。重度、极重度贫血者输血速度应慢，防止诱发心功能不全。严重患者如发生心功能不全，一般不用洋地黄类药物治疗，可输浓缩红细胞。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察临床表现、复查血常规、网织红细胞。铁剂服用 12～24 小时后，细胞内含铁酶开始恢复，临床症状好转，烦躁、激惹症状消失，食欲增加。36～48 小时骨髓出现红细胞系增生，骨髓铁粒细胞和骨髓细胞外铁增加。网织红细胞于用药 3～4 日开始上升，7～10 日达高峰，但很少超过 10%，以后逐渐

下降，2～3 周后下降至正常。治疗后 2 周后血红蛋白开始上升，4 周后应上升 20 g/L以上。

2. 随访　治疗后每周复查血常规。如正规用药持续 4 周血红蛋白比治疗前增多<20 g/L，则应考虑：① 未遵医嘱用药或实际剂量不足；② 合并感染；③ 胃肠道因素影响铁剂的吸收和利用；④ 继续失血；⑤ 诊断可能错误。

3. 治愈标准　① 临床症状消失，缺铁的各项指标均恢复正常，血红蛋白达正常水平，骨髓铁、血清铁蛋白等贮存铁指标恢复正常；② 缺铁病因完全消除。

【治疗经验与解析】

1. 向家长交代预防贫血的知识，合理喂养。对婴儿 4～6 个月应及时添加含铁丰富的食物，如肝泥、瘦肉松、鱼泥、蛋黄、动物血等，也可喂铁强化奶粉配制的奶。对牛奶过敏的小儿可有肠道小量失血，可予以“回避”，改喂深度水解蛋白奶粉或全氨基酸奶粉。动物血如鸡血、鸭血含铁丰富，植物性食物中黑木耳、海带、紫菜、桂圆、银耳、芝麻酱、大豆、香菇含铁丰富，幼儿可多食用。茶、钙剂、抗酸药、咖啡、牛奶、麦麸、植物纤维可抑制铁的吸收，不宜与补铁药物或含铁食品同吃。富含维生素 C 的果汁可促进铁的吸收，可与补铁药物或含铁食品同吃。

2. 尽量应用口服铁剂治疗，一般不用注射铁剂。口服后出现铁剂的不良反应，如恶心、呕吐、腹泻、胃部不适等，可减量服用。对确需铁剂治疗的缺铁患者不应轻易停口服药。在较严重的感染特别是细菌感染时，应暂停铁剂治疗，因为细菌的繁殖需要铁元素。

3. 口服铁剂治疗到红细胞和血红蛋白达到正常水平后，再持续 6～8 周，其目的是补充体内贮存铁，红细胞游离原卟啉测定可作为停药的实验指标。国外近年来认为铁过量（血清铁蛋白>200 μg/L）与感染和癌症的发生有一定的关系。因此有人主张红细胞游离原卟啉正常作为铁剂治疗停药的指标。

第二节　营养性巨幼红细胞性贫血

营养性巨幼红细胞性贫血（nutritional megaloblastic anemia）是由于营养不足导致体内缺乏维生素 B_{12} 和（或）叶酸所引起的一种大细胞性贫血。本病主要见于 2 岁以内的婴幼儿，多发生于山区、农牧区。其病因主要有储存和摄入不足、需要量增加和吸收不良。

【诊断标准】

（一）营养性维生素 B_{12} 缺乏性巨幼红细胞性贫血诊断标准

1. 婴幼儿多有摄入动物性食物不足的病史。

2. 多于生后 6 个月以后发病，贫血貌，有明显的精神神经症状，如表情呆滞、反应迟钝、智力动作发育落后甚至倒退等，重者出现震颤。

3. 血红蛋白降低，红细胞计数按比例较血红蛋白降得更低，呈大细胞性贫血，

MCV>94 fl、MCH>32 pg。红细胞大小不等，以大细胞多见，多数红细胞呈大卵圆形。中性粒细胞胞体增大，核分叶过多(分为5叶者>5%或6叶者>1%)。骨髓增生活跃，巨幼红细胞>10%。粒细胞系统及巨核细胞系统亦有巨型变，巨核细胞有核分叶过多、血小板生成障碍。

4. 试验性治疗，即一次性肌内注射维生素B_{12} 100 μg，2～4日后网织红细胞升高。

5. 血清维生素B_{12}含量<7.4 pmol/L(100 ng/L)。

具有上述第1～3项，同时具有第4或第5项，排除红白血病的红血病期、恶性贫血、乳清酸尿症、运钴胺Ⅱ缺乏症等疾病，可确诊本病。

(二) 营养性叶酸缺乏性巨幼红细胞性贫血诊断标准

1. 多有摄入量不足(羊乳喂养等)或长期腹泻史。

2. 发病高峰年龄为4～7个月，严重贫血貌，易激惹，体重不增，慢性腹泻等。

3. 血象和骨髓象改变与维生素B_{12}缺乏贫血相同。

4. 试验性治疗，即一次性口服叶酸100 μg，2～4日后网织红细胞升高。

5. 血清叶酸含量<6.91 nmol/L(3 μg/L)，或红细胞叶酸含量<317.8 nmol/L(140 μg/L)。

具有上述第1～3项，同时具有第4或第5项，排除红白血病的红血病期、恶性贫血、乳清酸尿症、先天性叶酸吸收障碍等疾病，以及抗叶酸代谢药作用所致，可确诊本病。

(三) 分度诊断

1. 轻度　红细胞(3～4)×10^{12}/L，或血红蛋白90 g/L至正常下限，新生儿血红蛋白120～145 g/L。

2. 中度　红细胞(2～3)×10^{12}/L，或血红蛋白60～90 g/L，新生儿血红蛋白90～120 g/L。

3. 重度　红细胞(1～2)×10^{12}/L，或血红蛋白30～60 g/L，新生儿血红蛋白60～90 g/L。

4. 极重度　红细胞<1×10^{12}/L，或血红蛋白<30 g/L，新生儿血红蛋白<60 g/L。

【治疗方案】

(一) 一般治疗　去除病因，注意营养，加强护理，防治感染。维生素B_{12}缺乏的婴幼儿多给予动物性食物，如肉泥、肉松、肝泥、海产品、禽蛋等，对叶酸缺乏的婴幼儿多给予绿叶蔬菜、水果、谷类、肝泥等，加热可破坏叶酸。对羊奶喂哺的婴儿，尤其要注意及时添加上述食物。震颤明显不能进食者可鼻饲数日。

(二) 药物治疗

1. 维生素B_{12}缺乏者　一次性肌内注射维生素B_{12} 500～1 000 μg，或每次

100 μg，每周 2～3 次肌内注射，连用 1 个月以上，直至临床症状明显好转，血象恢复正常，使体内维生素 B_{12} 的贮存量达到正常。有神经系统表现者，可每日肌内注射维生素 B_{12} 1 mg，连用 2 周以上。肌肉震颤可用镇静剂治疗。对于有神经系统症状特别是烦躁、易激惹，甚至震颤的患儿，可予以维生素 B_6 治疗。

2. 叶酸缺乏者　口服叶酸，每次 5 mg，每日 3 次，连服 3～4 周至临床症状明显好转，红细胞和血红蛋白恢复正常为止；同时口服维生素 C 能促进叶酸利用。

（三）输血治疗　重度贫血者可予输血。输血指征和注意事项同"营养性缺铁性贫血"一节。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗后观察临床症状，复查血常规、网织红细胞。营养性巨幼红细胞性贫血患儿易并发急性感染，使病情加重，应注意观察，积极防治。

2. 疗效观察

(1) 维生素 B_{12} 缺乏者治疗 2～4 日后，一般精神症状好转；网织红细胞增加，6～7日时达高峰，约于 2 周时降至正常。骨髓内巨幼红细胞于肌内注射维生素 B_{12} 后 6～72 小时转为正常幼红细胞。震颤消失较慢，多需 1 个月以上。

(2) 叶酸缺乏者服叶酸后 1～2 日，食欲好转，2～4 日网织红细胞增加，4～7 日达高峰，以后血红蛋白、白细胞和血小板亦随之增加，2～6 周后红细胞和血红蛋白可恢复正常。骨髓中巨幼细胞大多于 24～48 小时内转变为正常幼红细胞，但巨大晚幼粒细胞则可继续存在数日。

【治疗经验与解析】

1. 维生素 B_{12} 和叶酸同时缺乏者，使用其中的任何一种，均可加重另一种的缺乏，应两种药物同时应用。但宜先用维生素 B_{12} 后用叶酸，以免使丙二酰辅酶 A 堆积，加重神经系统损害症状。对叶酸缺乏者，即使无维生素 B_{12} 缺乏，在叶酸治疗时也应该补充维生素 B_{12}。维生素 C 能促进叶酸的吸收利用，同时口服可提高疗效。

2. 巨幼细胞性贫血可同时伴有缺铁，在用维生素 B_{12} 及叶酸治疗时红系增殖增加，造血原料需求增加，可出现低色素性红细胞，所以应适当补铁。

3. 对维生素 B_{12} 缺乏者，应用治疗剂量的维生素 B_{12} 治疗后，网织红细胞增加，然后红细胞上升至一定程度后不再上升，加用叶酸后网织红细胞又可再一次上升，形成双峰现象，表示维生素 B_{12} 和叶酸均缺乏，应同时补给。

4. 严重营养性巨幼红细胞贫血患儿，心肌处于缺氧状态，在开始治疗 48 小时内红细胞生成明显增加，细胞外钾转移至细胞内，可导致血钾降低。故对严重贫血患儿应加服氯化钾 0.25～0.5 g，每日 3 次。

第三节　遗传性球形红细胞增多症

遗传性球形红细胞增多症(hereditary spherocytosis)是因红细胞膜蛋白的先

天性缺陷导致膜表面积减少、红细胞变为球形而被脾脏破坏所引起的常染色体显性遗传的溶血性贫血。本病病程呈慢性经过并常伴有急性发作，男女均可发病，多在1岁以内发病，并发胆石症的最小年龄为4～5岁。患儿几乎全为杂合子，纯合子极为罕见。本病常有明显的家族史，但亦有10%～20%患者为散发性病例。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 轻重不等的慢性溶血性贫血的临床表现（贫血、黄疸、脾大）及实验室检查结果，多表现为正细胞高色素性贫血。骨髓呈增生性贫血。

2. 外周血小球形红细胞>20%。

3. 红细胞渗透脆性试验中，大多数病例红细胞渗透脆性增加。如球形红细胞数量较少，红细胞渗透脆性试验可正常，但24小时孵育后红细胞渗透脆性增加。

4. 红细胞自溶试验阳性，加入葡萄糖或ATP可纠正溶血。

5. 酸化甘油溶血试验阳性。

6. 应用聚丙烯酰胺凝胶电泳进行红细胞膜蛋白分析，可见收缩蛋白等膜骨架蛋白缺少，或单链构象多态性分析、PCR-核苷酸测序等确定了基因突变点。

7. 有本病的阳性家族史。

具有上述第7项，同时具有第1～3项中任何两项，可诊断为本病。具有第1～3项，不具有第7项，须排除免疫性溶血性贫血、不稳定血红蛋白病等原因产生的球形红细胞增多，方可诊断本病。具有第1、3～5项，须排除先天性非球形红细胞溶血性贫血等，可诊断为本病。如具有第6项，不论是否具有其他项，可诊断为本病。

（二）分型诊断

1. 轻型　无贫血，上述有关溶血指标轻度异常。1/4患者为此型。

2. 中间型　有轻度或中度贫血，上述有关溶血指标均异常。2/3患者为此型。

3. 重型　有重度或极重度贫血，上述有关溶血指标均显著异常。少数患者为此型，包括：① 溶血危象：在病程中，因感染、劳累、受凉及情绪紧张等因素诱发，表现贫血和黄疸突然加重，伴发热、寒战、呕吐、脾大并疼痛。② 再生障碍危象：病程中出现严重贫血和不同程度的白细胞和血小板减少。骨髓检查红系造血受抑制。可与微小病毒B19感染有关。

【治疗方案】

（一）一般治疗　注意休息，加强营养，预防感染。避免受凉、情绪紧张、劳累、感染。脾大的患儿要预防外伤引起脾破裂，故不要剧烈运动。口服叶酸，每日3次，每次5 mg，有助于预防溶血危象。如有胆石症可应用解痉止痛药。新生儿发病者出现明显黄疸，可进行蓝光照射等治疗，参见“新生儿黄疸”一节。

（二）重型病例治疗

1. 输血　重度贫血应输注浓缩红细胞。发生溶血危象或再生障碍危象时，输注浓缩红细胞悬液，每次 1 U/10 kg，可提高血红蛋白 20～30 g/L，维持血红蛋白在 60～90 g/L。输血速度每小时 1 ml/kg，避免过多过快输血。发生再生障碍危象时可加输血小板。

2. 药物治疗　发生再生障碍危象、溶血危象时应用维生素 B_{12}、叶酸，补液，酌情应用镇静剂，吸氧防止严重脑缺氧及心力衰竭，可应用糖皮质激素。应用抗生素积极控制感染。溶血危象时应用 5%碳酸氢钠每日 2.5～5 ml/kg 稀释为 1.4%浓度静脉滴注，碱化尿液，防治血红蛋白尿导致的肾衰竭，早期应用呋塞米每次 1～2 mg/kg，并注意补充足够液体。有微小病毒 B19 感染者，治疗参见“人类微小病毒 B19 感染”一节。

（三）外科治疗

1. 脾切除　确诊后都应进行脾切除治疗，对纠正贫血及消除症状有显著疗效。

(1) 时间：幼儿免疫功能尚不完善，脾切除后可发生暴发性肺炎球菌或大肠埃希菌感染。10 岁以后手术者胆石症的发生迅速增多。因此，手术年龄以 5～10 岁为宜，以减少术后感染的危险，并防止胆石症的发生。对重症患儿，若反复发生再生障碍危象或重度溶血性贫血，手术年龄可提前，但禁忌在 1 岁内手术。

(2) 手术前后处理：术前 1～2 周注射多价肺炎球菌疫苗。术前与术后应用抗生素，术后应用长效青霉素，每个月肌内注射 1 次 60 万～120 万 U，至少应用 1 年，或至青春期。术后血小板可较快升高，如血小板＞800×10^9/L，可应用抗血小板凝集药物如双嘧达莫(潘生丁)治疗。

2. 介入治疗　大部分脾栓塞术治疗本病，可以避免脾切除术后免疫功能的下降，近期疗效良好。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　对于慢性溶血急性发作的患儿，在治疗中要注意观察：① 溶血是否被控制；② 贫血是否得到了改善；③ 有无并发症发生。可观察患儿的面色、精神、黄疸的进展情况、尿色、尿量，记录 24 小时出入量，定时检查血压、心率、呼吸及肝脾大小，监测血红蛋白、黄疸指数。随时注意有无肾衰竭、心力衰竭、休克等并发症的发生。

2. 术后随访　如行脾切除，术后观察疗效并注意感染的可能性。出院后定期检查血常规、网织红细胞计数，随访观察有无感染、胆结石及腿部溃疡等。

3. 预后　在新生儿或婴儿期起病者，因溶血危象发作较频，其预后较差，须密切观察，可因严重贫血并发心力衰竭而致死亡。起病较晚者因慢性溶血而致发育迟缓。轻症或无症状者一般不影响生长发育。脾切除效果良好，可使贫血得到缓解。



【治疗经验与解析】

1. 本病主要是对症治疗。需要注意的是，在有明显溶血特别是溶血危象时，补碱、补液、防治急性肾衰竭是非常重要的。在溶血暂缓后，骨髓红系增生活跃，对造血原料需求增大，故应该适时补充维生素 B_{12}、叶酸等。大量红细胞破坏时会出现血钾的增高，应密切观察血清电解质水平。

2. 脾切除术后 90%以上病例可治愈，外周血仍有少量球形红细胞。少数人可复发，甚至在 10 多年后复发，其原因多由于副脾所致。因此，脾切除术中应注意寻找有无副脾，应一并切除。

第四节　红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症

红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶[erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase(G-6-PD) deficiency]是红细胞 G-6-PD 活性降低和(或)酶性质改变导致以溶血为主要表现的 X 连锁不完全显性遗传性疾病。根据临床表现，本病可分为以下类型：① 伯氨喹型药物性溶血性贫血；② 蚕豆病；③ 新生儿黄疸；④ 感染诱发的溶血；⑤ 先天性非球形红细胞溶血性贫血。在我国本病主要见于长江流域及其以南各省，男性的发病率高于女性。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 红细胞 G-6-PD 缺乏筛选试验(高铁血红蛋白还原试验，荧光斑点试验，硝基四氮唑蓝纸片法)中 2 项阳性。

2. 红细胞 G-6-PD 缺乏筛选试验 1 项阳性加变性珠蛋白小体生成试验阳性，并排除其他原因所致溶血性贫血。

3. 红细胞 G-6-PD 缺乏筛选试验 1 项阳性，并有明确的本病家族史。

4. 红细胞 G-6-PD 定量测定活性降低。

5. 红细胞 G-6-PD 活性正常而高度怀疑为红细胞 G-6-PD 缺陷者，可进行变异型鉴定，确定有红细胞 G-6-PD 性质异常。

在溶血性贫血、黄疸或伴有血红蛋白尿的基础上，加上述第 1～5 项中任何一项即可确定诊断。

（二）分类诊断

1. 酶活性严重缺乏伴先天性非球形红细胞溶血性贫血　酶活性几乎为 0。无诱因亦可发生慢性溶血，药物、感染、蚕豆等可诱发急性溶血，常引起新生儿黄疸。

2. 酶活性严重缺乏伴代偿性溶血　酶活性<正常的 10%，药物、感染、蚕豆等可诱发急性溶血。

3. 酶活性轻度至中度缺乏　酶活性为正常的 10%～60%，药物可诱发急性

溶血。

4. 酶活性轻度降低或正常　酶活性为正常的60%～100%，一般不发生溶血。

5. 酶活性增高(Hektoen型)　极为罕见，且无临床症状。

【治疗方案】

（一）一般治疗　避免感染，禁止使用氧化型药物如抗疟类、奎尼丁、磺胺类、解痉镇痛药、硝基呋喃类、维生素 K_3、维生素 K_4、氯霉素、大剂量维生素C、氯喹、砜类药等药物，避免食用蚕豆、蚕豆制品，避免使用樟脑丸。在急性溶血期间应供给足够水分。婴儿患者的乳母避免食用蚕豆、蚕豆制品。

（二）药物治疗　本病无特殊治疗，如无溶血不需治疗。出现溶血时给予补液，注意水电解质平衡及肾功能，尤其注意血钾水平。口服碳酸氢钠，碱化尿液，防止血红蛋白尿对肾小管的损伤。有感染者应积极应用抗生素控制感染。发生溶血危象时，应用5%碳酸氢钠每日2.5～5 ml/kg，稀释为1.4%浓度静脉滴注；短程大剂量应用糖皮质激素；维生素E每日30～35 mg/kg口服；还原型谷胱甘肽(古拉定)，每次10～20 mg/kg静脉滴注，每日1次。如出现肾衰竭，应及时采取有效措施，参见“急性肾衰竭与急性肾损伤”一节。

（三）其他治疗

1. 输血　贫血较重时，可输给G-6-PD正常的红细胞悬液1～2次。发生溶血危象时，如Hb<30 g/L应立即输血，输血量为10～20 ml/kg，若输血后仍有血红蛋白尿，则提示溶血未控制，应作好再输血准备。新生儿黄疸严重者可进行换血疗法。

2. 蓝光照射　新生儿发病伴有黄疸，可进行蓝光照射。

3. 脾切除　由G-6-PD缺陷所致的先天性非球形红细胞溶血性贫血，如脾大明显、贫血重者，可进行脾切除，以改善贫血症状。

4. 造血干细胞移植　由G-6-PD缺陷所致的先天性非球形红细胞溶血性贫血可进行此治疗。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　对于慢性溶血急性发作的患儿，在治疗中要注意观察：① 溶血是否被控制；② 贫血是否得到改善；③ 有无并发症发生。可观察患儿的面色、精神、黄疸的进展情况、尿色、尿量，记录24小时出入量，定时检查血压、心率、呼吸及肝脾大小，监测血红蛋白、黄疸指数。随时注意有无肾衰竭、心力衰竭、休克等并发症的发生。

2. 随访　根据病情程度定期随访，观察贫血有无进展，肝脾有无肿大，监测溶血指标、血红蛋白尿。急性溶血者去除诱因，通过治疗可使病情恢复，溶血过程呈自限性，轻者持续1～2日或1周左右自愈。



【治疗经验与解析】

1. G-6-PD缺乏症患儿的输血，供血者需G-6-PD正常。当患儿血红蛋

白≥70 g/L、血红蛋白尿已减轻时，可暂不输血，观察48小时。当患儿有血红蛋白尿，但血红蛋白≥90 g/L，也暂不输血，观察到血红蛋白尿消失。当患儿血红蛋白70～90 g/L，有血红蛋白尿，或血红蛋白<70 g/L，虽无血红蛋白尿，均应立即输血。

2. 近年来发现，G－6－PD缺乏症患儿发生急性病毒性肝炎时病情重于无G－6－PD缺陷者，可引起肝坏死。因此对G－6－PD缺陷症患儿应注意检查HBsAb，如为阴性须接种乙型肝炎疫苗预防。

3. 在治疗病毒性心肌炎等疾病时，常用大剂量维生素C治疗。但一次应用维生素C>5 g静脉滴注，可诱发溶血。对应用维生素C静脉滴注后发生黄疸的患儿，应排除无明显临床表现的G－6－PD缺乏症的可能。

（张　融　吴升华）

第五节　自身免疫性溶血性贫血

自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia, AIHA)是由于各种原因导致机体产生与红细胞自身抗原起反应的自身抗体，造成红细胞破坏的溶血性疾病。本病大多发生于<10岁小儿，男孩多于女孩。根据病因可分为：① 原发性或特发性AIHA：约占70%，病因不明；② 继发性AIHA：继发于病毒、细菌、支原体、螺旋体等感染，或风湿性疾病、免疫缺陷病、肿瘤等，或应用药物、输血、移植等。根据自身抗体性质可分为：① 温抗体型AIHA：主要为IgG，引起血管外溶血，反应最适温度为37℃；② 冷抗体型AIHA：引起血管内溶血，又分为冷凝集素(IgM，反应最适温度为4℃，引起冷凝集素病)和冷溶血素(IgG，反应最适温度为16℃，引起阵发性寒冷性血红蛋白尿)。此外，AIHA合并免疫性血小板减少症(ITP)者称为Evans综合征。

【诊断标准】

（一）温抗体型AIHA

1. 临床表现　① 急性型：多为婴幼儿，发病前1～2周多有病毒等感染史，起病急，有发热、寒战、进行性贫血、黄疸、脾大，常有血红蛋白尿，少数可合并血小板减少、出血。② 亚急性型：多为<9岁小儿，发病前1～2周多有流感或菌苗接种史，有贫血、黄疸、肝脾大，可合并血小板减少。③ 慢性型：学龄儿童，反复发作的贫血、黄疸、肝脾大，常有血红蛋白尿。病程>3个月。

2. 实验室检查　① 正细胞正色素性贫血，网织红细胞计数升高，但在慢性型、再障危象、合并肿瘤、SLE或感染时可降低。可见球形红细胞。② 骨髓多呈增生性贫血，再障危象时可呈再障的骨髓改变。③ 直接或间接抗人球蛋白试验(Coombs试验)阳性，37℃时反应最活跃。

（二）冷抗体型 AIHA

1. 冷凝集素病 ① 多为<5 岁小儿，多继发于传染性单核细胞增多症、支原体肺炎、巨细胞病毒感染等。② 起病急，受冷后耳郭、鼻尖、肢端发绀和雷诺现象（由苍白到发绀、潮红），环境温度升高后消失。伴贫血、黄疸。③ 冷凝集素试验阳性，直接 Coombs 试验阳性。

2. 阵发性寒冷性血红蛋白尿 ① 见于>1 岁小儿，多继发于麻疹、腮腺炎、水痘、先天性梅毒等。② 受冷后急性起病，发热、寒战、腹痛、腰背痛、贫血、血红蛋白尿，持续数小时后缓解，受冷后再发。③ 冷热溶血试验阳性，直接 Coombs 试验阳性。

【治疗方案】

（一）一般治疗

1. 去除病因 对待继发性 AIHA，应根治原发病，原发病被控制后其溶血过程将随之缓解。治疗病毒、细菌、支原体、螺旋体等感染，对结缔组织病的免疫抑制治疗，治疗免疫缺陷病、肿瘤，停用可疑药物。

2. 冷抗体型 注意保暖，避免受寒。

（二）药物治疗

1. 糖皮质激素 对温抗体型患者，首选糖皮质激素。对冷抗体型患者，单用激素疗效差，多与免疫抑制剂联用。① 对轻症病例，口服泼尼松，每日 1.5～2 mg/kg，多数患者在 1 周内见效，每周血红蛋白上升 20～30 g/L。当血红蛋白≥100 g/L、网织红细胞下降时，可开始逐渐减量，血红蛋白≥100 g/L 约 1 个月后可改为隔日顿服，维持 3～6 个月最后停药。如减量或停药后复发，可恢复到原先有效剂量。② 如连续服用泼尼松 4 周无效，可改用其他疗法。③ 对急性严重病例，可应用甲泼尼龙每日 15～30 mg/kg，或氢化可的松每日 10～20 mg/kg，或地塞米松每日 0.75～1.5 mg/kg 大剂量静脉滴注，1～2 日血红蛋白上升，病情稳定后可改为口服泼尼松。④ 注意糖皮质激素不良反应。

2. 免疫抑制剂 适应证：① 激素治疗 4 周无效或需较大维持量者；② 脾切除无效或脾切除后复发者。

（1）环磷酰胺：口服剂量为每日 1.5～2 mg/kg，如疗效满意，疗程 2～3 个月以上；如口服 4 周无效，应改用其他药物。对难治性或复发患者可应用大剂量冲击疗法，每次 500～750 mg/m^2 静脉滴注，每 2 周 1 次，连续应用 6～8 次。注意不良反应如骨髓抑制、感染、出血性膀胱炎、性腺损害。

（2）硫唑嘌呤：每日 2～2.5 mg/kg 口服，如疗效满意，疗程 2～3 个月以上；如口服 4 周无效，应改用其他药物。注意不良反应如骨髓抑制、感染。也可应用 6-巯基嘌呤。

（3）环孢素 A：每日 4～6 mg/kg 口服，于服药后 1～2 周查血药浓度，维持谷浓度 100～200 ng/ml，多在 20 日左右见效，血常规正常后逐渐减量，疗程 1 年。不

良反应包括齿龈增生、多毛症、肾功能不全和高血压。也可用于维持治疗。应用糖皮质激素控制急性溶血发作后，加用环孢素 A，尽早减停激素，以环孢素 A 维持治疗，可减少复发率，延长缓解期。

(4) 吗替麦考酚酯(骁悉)：每日 20～30 mg/kg，分 2 次口服，疗程 3～6 个月，不良反应有胃肠道反应、骨髓抑制、头痛、皮疹等。

(5) 西罗莫司(雷帕霉素)：初始负荷剂量为每日 1 mg/m^2，第 2 日后用量为每日 0.5 mg/m^2，调整用量直至血药浓度稳定在 15 μg/L，前 12 周每 1～2 周监测 1 次血药浓度，之后每个月监测 1 次，连用 3 个月，根据病情逐渐减量至停药。不良反应包括头痛、恶心、呕吐、关节痛、鼻出血、骨髓抑制、血脂升高、肝功能损害，停用后消失。

3. 炔羟雄烯异恶唑(炔睾醇，达那唑)　多与泼尼松联合口服，或在泼尼松减量时加用。治疗初诊患者有效，治疗复发患者效果差。每日 15～20 mg/kg，分 3 次口服，血常规正常后可逐渐减量，一般维持 3～6 个月。主要不良反应为肝脏损害，停药后可恢复。

4. 免疫球蛋白　在感染严重，尤其是糖皮质激素治疗疗效欠佳时加用。急性型每日 200～400 mg/kg 静脉滴注 3～5 日，或每日 1 g/kg，静脉滴注 2 日。慢性型首次每日 400 mg/kg 静脉滴注 3～5 日，以后每次 200 mg/kg 静脉滴注，每 4 周 1 次，以后根据病情逐渐延长间隔，共 4～6 次。

5. 生物制剂　用于难治性(上述药物治疗无效)、脾切除无效或复发病例。

(1) 利妥昔单抗(Rituximab)：商品名美罗华，为抗 B 淋巴细胞 CD20 单克隆抗体。用量 300 mg/m^2，静脉滴注，每周 1 次，连续使用 4 次。或每周 2 次，连续使用 4 周。每次应用前 30 分钟给予地塞米松 5 mg、异丙嗪 1 mg/kg 肌内注射以防过敏反应。不良反应包括发热、过敏反应、血清病、感染、脑膜炎、低血压、腹泻、出血、栓塞等。

(2) 阿伦珠单抗(Alemtuzumab，Cammpath - 1H)：为抗淋巴细胞、单核细胞 CD52 的人源化单克隆抗体。每周 1 次静脉滴注，第 1 周成人首剂为 3 mg，逐渐加量至 10 mg，在患者耐受的情况下用至 30 mg。该药不良反应与美罗华类似，应注意停用后免疫抑制作用还能持续一段时间，可发生感染。

(3) Eculizumab：是抗补体 C5 的人源化单克隆抗体。部分 AIHA 患者的红细胞是由补体介导溶解破坏的，故本药用于治疗这些 AIHA 患者有效。成人每次 600 mg 静脉滴注，每周 1 次，连续 4 周，然后加量至每次 900 mg，每 2 周 1 次，共用 12 周。可以减轻血管内溶血、减少输血量，提高患者的生活质量。

6. 抗胸腺球蛋白(ATG)　参见“再生障碍性贫血”一节。

(三) 脾切除　适应证：① 对激素治疗有禁忌者；② 经大剂量激素治疗无效者；③ 需长期用大剂量激素才能维持血红蛋白正常者；④ 激素＋免疫抑制剂不能控制溶血者；⑤ 经常反复发作者。脾切除后，温抗体型原发性 AIHA 的 50%患者

缓解,继发性30%缓解;冷抗体型仅少数有效。

（四）输血疗法

1. 输血危险性　AIHA患者输入全血时可输入补体,加重溶血。由于患者红细胞表面抗原被抗体阻断,使血型鉴定和交叉配血出现困难,发生误配。即使血型相合时,输入红细胞可被患者血液中大量自身抗体致敏而溶血,加重病情,输血后血色素不升反降。有输血史所致同种抗体可被自身抗体所掩盖,输同型血亦可引发溶血性输血反应。输血也容易发生发热、过敏等非溶血性输血反应。因此,AIHA患者应尽可能地避免输血(包括成分输血)。只有当发生溶血危象时,或血红蛋白过低影响生命时,或伴有脑或心肌缺血缺氧时,经过慎重权衡利弊后方可进行。

2. 输血指征　如果患者在应用糖皮质激素治疗后仍有如下情况之一者,应及时输注少量红细胞,首选洗涤红细胞,次选浓缩红细胞或悬浮红细胞,应避免输全血。这些情况是:① 血红蛋白<40 g/L或红细胞压积<0.13,并在安静状态下还有显著的贫血症状者;② 血红蛋白虽>40 g/L,但起病急、进展快,伴有心功能不全者;③ 严重贫血出现嗜睡、反应迟钝、昏迷等中枢神经系统症状者;④ 因溶血危象导致低血容量性休克,危及生命者。可通过输注红细胞,改善机体缺氧状态,并维持足够的携氧能力。

3. 配血注意事项　① 血型鉴定和交叉配血出现困难时,将患者红细胞分别应用递增温度22℃、37℃、45℃、56℃生理盐水洗涤,除去红细胞自身抗体,使Coombs试验转阴后,再鉴定血型。② 避开具有患者温抗体型自身抗体所针对的血型抗原。如果温抗体型自身抗体显示出Rh等相关特异性,应选择缺乏相关抗原的红细胞输注;倘若存在同种抗体,则必须选择与同种抗体相容的血液。③ 选择ABO血型相合的供者血输注。应进行正反定型以保证血型的正确性。在交叉配血不完全相合时,应选择多份ABO血型相同的血液做交叉配血试验,采用患者血清与献血者红细胞反应最弱的血液输注。④ 如果ABO血型一时难以确定,患者的病情又十分危急,需要紧急输血抢救患者的生命,此时可立即给予O型红细胞输注,并同时应用糖皮质激素、大剂量免疫球蛋白静脉滴注。不能强调配血尚不完全相合而拒绝给患者输血。

4. 输血注意事项　① 预防输血反应:输血前应使用预防输血反应的药物,如地塞米松、异丙嗪等。② 输血保温:对于冷抗体型或混合抗体型的患者,输血时注意保温,血液输用前可在水浴中加温,但一般水温不超过37℃,以免温度过高破坏红细胞,加重溶血。输血时让患者肢体置于温暖处并注意保暖。③ 输血量:输血量可依临床情况而定,输入红细胞量以达到维持氧交换和心肺功能即可。每次输血量以1～2 U红细胞为宜。即使患者的血红蛋白已降的很低,也不宜一次大量输血,以免加重循环负荷。一般将患者血红蛋白提升到80～90 g/L即可。④ 输血速度:速度要慢,最初15～20分钟输入5 ml,以后每分钟5 ml,并注意观察输血

后溶血反应和 DIC。由于自身抗体的存在，输入的红细胞可能继续不断被破坏，严重的输血后溶血表现为血红蛋白血症和血红蛋白尿。大量破坏的红细胞产物中的凝血物质还可导致 DIC。因此应缓慢输注，观察输血全过程，发现病情变化及时停止输血。

5. 自身输血　对反复发作的 AIHA 患者可进行自身输血。患者在病情缓解时，将其自身的红细胞采集出来，加入特殊的红细胞低温保护剂冰冻保存起来，需要时解冻复苏，再将自身红细胞还输给患者，从而改善机体缺氧状态，并可避免因输其他供者血液引起同种免疫性输血反应和输血传染病的发生。

（五）血浆置换　用于急性重症患者，通过清除自身抗体和免疫复合物而迅速缓解溶血。应用血细胞分离仪，选择治疗性血浆交换程序，根据患者身高、体重、红细胞压积自动设定血浆流速、血流速度，抗凝剂比例 10∶1。根据患者病情，一次血浆交换量为 20～40 ml/kg。二次血浆置换间隔时间为 2～5 日。置换液选择新鲜冰冻血浆及 706 代血浆。血浆置换 1～1.5 个血浆容积可减少血清 IgG 水平 50%，但由于自身抗体的持续产生和大量抗体分布于血管外，限制了血浆置换的疗效。也可应用全血置换技术治疗难治性 AIHA，通过全血置换术可以清除患者体内大部分自身抗体，减少溶血，迅速缓解病情，为进一步的治疗提供一个良好的契机。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察血红蛋白、血小板、网织红细胞等，观察体温、血压、心率、呼吸等生命体征。观察黄疸、肝脾大、血红蛋白尿等改变。

2. 疗效判断　① 完全缓解(CR)：血红蛋白、血小板达完全正常，网织红细胞 <0.05；② 部分缓解(PR)：血红蛋白达 80 g/L 以上，但未达正常，血小板达 50×10^9/L 以上，但未达正常；③ 无效：未达 CR 或 PR 两项标准。

3. 预后　温抗体型中的急性型预后较好，大多对激素治疗敏感，病程约为 1 个月。慢性型多继发于其他疾病，其预后取决于其他疾病，病死率 11%～35%，冷抗体型中的冷凝集素病急性型的病程多为一过性，预后较好；慢性型在冬天病情恶化，夏天病情缓解，长期反复。阵发性寒冷性血红蛋白尿患者中，继发性患者的预后取决于原发病，原发病治愈后即可痊愈；原发性患者病情多为自限性，无特殊治疗亦可自愈。

【治疗经验与解析】

1. 温抗体型 AIHA 的诊断一旦明确，对一般病例的治疗流程是先用泼尼松口服或加用达那唑，无效加环孢素 A 或其他免疫抑制剂，仍无效者应用大剂量免疫球蛋白，最后脾脏切除。国外治疗用药选择依次为糖皮质激素、切脾、免疫抑制剂、达那唑、大剂量免疫球蛋白和大剂量环磷酰胺。

2. 对病情严重的温抗体型 AIHA，一线治疗是静脉滴注糖皮质激素＋大剂量免疫球蛋白，病情好转改口服。糖皮质激素＋大剂量免疫球蛋白治疗 1 个月无效

或有依赖性多为难治性患者。可采用二线治疗，如免疫抑制剂、达那唑、切脾、美罗华，或多种药物联合治疗，最后考虑自身造血干细胞移植。脾切除缓解率低，复发率高，手术创伤大，不适宜作为普通免疫抑制剂治疗失败后的首选治疗。普通免疫抑制剂治疗失败后应首选生物制剂如美罗华。

（吴升华 吴家鸣）

第六节 地中海贫血

地中海贫血(mediterranean anemia)是一组由于珠蛋白基因缺陷使血红蛋白中的珠蛋白肽链有一种或几种合成减少或不能合成，导致血红蛋白的组成成分改变的常染色体不完全显性遗传性溶血性贫血。本组疾病的临床症状轻重不一，大多表现为慢性进行性溶血性贫血。本病多见于地中海沿岸和东南亚沿海各国民族中，我国华南地区的广东、广西是高发区。本病是由于珠蛋白基因的缺失或突变所致。组成珠蛋白的肽链有4种，即α、β、γ、δ链，分别由其相应的基因编码。根据这些基因的缺失或点突变的不同而造成相应肽链的合成障碍，通常将地中海贫血分为α、β、γ、δβ和δ等类型，其中以β和α地中海贫血较为常见。重型β地中海贫血因β链生成完全或几乎完全受到抑制，以致含有β的HbA合成减少或消失，而多余的α链则与γ链结合而成为HbF($\alpha_2\gamma_2$)，使HbF明显增加。重型α地中海贫血因无α链生成，使含有α链的HbA、HbA_2和HbF的合成均减少，患者在胎儿期即合成大量γ链形成γ_4(HbBart)。中间型α地中海贫血是由3个α珠蛋白基因缺失或缺陷所造成，患者仅能合成少量α链，其多余的β链即合成HbH(β_4)。

【诊断标准】

（一）β地中海贫血诊断依据

1. 临床表现可有小细胞低色素性贫血、黄疸、肝脾肿大。

2. 血液学检查有：① 血红蛋白降低或正常，网织红细胞增高或正常；② 红细胞不匀，中心浅染及靶形红细胞；③ 红细胞渗透脆性降低；④ 骨髓增生活跃，以红细胞系统为主。

3. 血红蛋白电泳检查HbA_2＞3.5％和(或)HbF＞2.0％(＞2岁者)。

4. 患儿父和(或)母为β地中海贫血杂合子，即小细胞低色素性贫血，血红蛋白电泳检查符合第3项。

5. β/α肽链分析比值降低或基因分析符合β地中海贫血。

具有上述第1～3或1～4或2～4可拟诊为β地中海贫血，如有第5项可确诊。

（二）β地中海贫血分型诊断

1. 轻型 无或轻度贫血，脾不大或轻度肿大，无或轻度黄疸。血红蛋白100～120 g/L，HbA_2升高(3.5％～8.0％)，1/2患儿HbF升高(1％～5％)，1/2患儿

HbF 正常。

2. 中间型　4～5 岁出现中度贫血，脾脏轻或中度肿大，无或有黄疸。输血量小或不输血可维持生命。血红蛋白 60～90 g/L，HbF 升高，HbA_2 正常或稍高。

3. 重型(Cooley 贫血)　引自 2010 年中华医学会儿科学分会血液学组《重型β地中海贫血的诊断和治疗指南》。

(1) 临床表现：婴儿期发病，重度慢性进行性贫血，肝脾大，有黄疸、特殊面容(Down 面容)，须依靠输血维持生命。

(2) 血液学改变：① 血红蛋白＜60 g/L，小细胞低色素性贫血，网织红细胞增高或正常，脾功能亢进时白细胞和血小板减少。② 骨髓红系增生明显活跃，以中、晚幼红细胞占多数。③ 红细胞渗透脆性明显降低。④ HbF 显著升高，一般达 30%～90%。

(3) 区域及家系调查：患儿来自地中海贫血高发区域。父母为小细胞低色素性贫血，HbA_2 升高(3.5%～6.0%)，或分子生物学方法检查证实为β地中海贫血基因杂合子。

(4) 基因诊断：分子生物学方法检查证实β地中海贫血基因缺陷的类型和位点。

（三）α地中海贫血诊断依据

1. 临床表现同β地中海贫血。

2. 血液学检查同β地中海贫血。变性珠蛋白小体阳性，或包涵体生成试验阳性，或异丙醇试验强阳性。

3. 血红蛋白电泳有两者之一：① 出生时检查出现 Hb Barts，如存活则以后无或出现 HbH 区带。② 如出生时未查，则仅出现 HbH 区带。

4. 家系中可有 HbH 病患者。

5. α/β肽链分析比值降低或基因分析符合α地中海贫血。

具有上述第 1～3 或 1～4 或 2～4 项可拟诊为α地中海贫血，如有第 5 项可确诊。

（四）α地中海贫血分型诊断

1. 静止型　无症状，红细胞形态与溶血项目检查正常。脐血 HbBart 为1%～2%，3 个月后消失。

2. 轻型　无症状，红细胞形态有轻度改变，变性珠蛋白小体阳性，红细胞渗透脆性降低，无或轻度贫血，HbA_2 与 HbF 正常或稍低，脐血 HbBart 为 3.4%～1.4%，6 个月时消失。

3. 中间型(HbH 病)　婴儿期出现贫血、乏力、肝脾大、轻度黄疸，以后可有特殊面容。红细胞形态改变，变性珠蛋白小体阳性，红细胞渗透脆性降低，脐血 HbBart 为 25%，有少量 HbH，随年龄增长 HbH 逐渐取代 Hb Bart，HbH 含量为 2.4%～44%，HbA_2 及 HbF 含量正常。

4. 重型（Hb Bart's 胎儿水肿综合征）　胎儿死产或生后半小时死亡。全身水肿，重度贫血，黄疸，肝脾大。红细胞形态明显改变，变性珠蛋白小体阳性，红细胞渗透脆性降低，脐血 Hb Bart 为 70%～100%，Hb Portland 7%～25%，可有少量 HbH，无 HbA、HbA_2 和 HbF。

【治疗方案】　主要引自 2010 年中华医学会儿科学分会血液学组《重型 β 地中海贫血的诊断和治疗指南》。

（一）一般治疗　适当注意休息和营养，积极预防感染，补充叶酸、维生素 B_{12} 及维生素 E，避免服用氧化性药物，特别是 HbH 患者。轻型 β 地中海贫血、静止型和轻型 α 地中海贫血无需特殊治疗。重型 α 地中海贫血在胎儿期或娩出后死亡。

（二）输血疗法　对中间型 β 地中海贫血、中间型 α 地中海贫血，需不定期在感染、应激、手术等情况下输浓缩红细胞悬液。重型 β 地中海贫血需定期输浓缩红细胞悬液。

1. 输血计划　对重型 β 地中海贫血：① Hb＜90 g/L 时启动输血计划；② 每 2～5 周输血 1 次，每次输浓缩红细胞 0.5～1 U/10 kg（我国将 200 ml 全血中提取的浓缩红细胞定义为 1 单位），每次输血时间＞3～4 小时；③ 输血后维持 Hb 在 90～140 g/L。

2. 选择血液制品原则　① 应选择 ABO 及 Rh(D)血型相同的红细胞制品，有条件时还可选择与抗原 C、E 及 Kell 相匹配的红细胞制品；② 推荐使用去除白细胞的浓缩红细胞制品；③ 对有严重过敏反应者应选择洗涤红细胞；④ 避免应用亲属的血液。

3. 输血反应及处理　① 发热反应：反应严重时应立即停止输血，体温较高者需应用物理降温或药物降温。② 过敏反应：立即停止输血，并用肾上腺素及地塞米松静脉输注。③ 溶血反应：立即停止输血，并进行扩容利尿，碱化尿液，保护肾脏。④ 细菌污染反应：立即停止输血，抽取患儿及供者血液行细菌培养；使用抗生素抗感染治疗。⑤ 循环超负荷：按急性左心衰竭处理，根据患儿情况控制输血量及减慢滴速。⑥ 降低传染病的感染措施：严格选择供血者。

（三）祛铁治疗

1. 铁负荷评估　每 3～6 个月动态检测 1 次血清铁蛋白，升高提示铁负荷增加，但需排除感染、肝炎或肝损害。造血干细胞移植前及＞10 岁患者，可在肝穿刺活检后通过原子吸收光谱学测定肝铁浓度。可应用超导量子干涉设备进行肝脏铁负荷评估。

2. 开始祛铁治疗的时机和监测　输血次数≥10～20 次，或血清铁蛋白＞1 000 μg/L开始祛铁治疗。祛铁治疗后每 3～6 个月监测血清铁蛋白，当血清铁蛋白＜1 000 μg/L 可暂停使用铁螯合剂。

3. 祛铁药物　铁螯合剂主要包括祛铁胺、祛铁酮和地拉罗司（Deferasirox，

DFX，ICL670）。

（1）祛铁胺：三价铁螯合剂，代谢后主要经尿液排出。用药方法：① 每日20～40 mg/kg，青春期前每日剂量＜40 mg/kg，配成10%的浓度（5 ml注射用水溶解500 mg祛铁胺），采用输液泵持续皮下注射，晚上睡觉时使用，每次输注时间8～12小时，每周用5～7日。② 如铁蛋白持续升高＞3 000 μg/L，或合并严重心脏疾病，或骨髓移植前，用祛铁胺每日50～60 mg/kg，持续24小时静脉滴注。③ 维生素C与铁螯合剂联合应用可增强祛铁胺从尿中排铁的作用，睡前空腹口服维生素C，剂量每日2～3 mg/kg。④ 治疗指数（毒性指数）＝平均每日祛铁胺剂量（mg/kg）/血清铁蛋白（μg/L），应保持治疗指数＜0.025，以减少祛铁胺不良反应。

注意事项及不良反应：① 用药前后应监测血清铁蛋白、尿铁。祛铁治疗有效时小便常呈橙红色。② 祛铁胺不能加入血液中一起静滴，以免不能正确分析发热、皮疹等不良反应。③ 皮下注射部位首选腹部，每日应更换腹部注射部位，以助药物吸收。④ 维生素C可动员铁及氧化代谢并间接影响心肌细胞，在重度铁负荷时不宜使用大剂量维生素C；在停用祛铁胺期间也应停止服用维生素C。⑤ 祛铁胺偶见过敏反应，长期使用偶可致白内障和长骨发育障碍，剂量过大可引起视力和听觉减退。建议注意检查生长发育及骨发育，定期检测视力及听力。

（2）祛铁酮：口服后快速吸收，代谢后经尿液排出。对心脏铁沉积有较强治疗作用。适用于6岁以上的儿童，剂量为每日75 mg/kg，分3次口服，每日最大剂量＜100 mg/kg。

注意事项及不良反应：① 目前维生素C在祛铁酮治疗中的联合作用尚未明确，不推荐联合应用。② 祛铁酮常见的不良反应是关节痛（主要是大关节）、一过性的丙氨酸氨基转移酶升高，还有胃肠道反应和锌缺乏。③ 严重的不良反应是粒细胞减少症（$<1.5\times10^9/L$）和粒细胞缺乏症（$<0.5\times10^9/L$），建议定期检测外周血常规。若出现粒细胞减少症应暂停使用，若出现粒细胞缺乏症则从此禁用。

（3）地拉罗司：为一种新型的三价铁螯合剂，口服吸收率高，代谢后主要经粪便排出。用药方法：① 接受10～20次输血治疗后，地拉罗司的常用剂量为每日20 mg/kg；如患儿铁负荷量高，则其剂量为每日30 mg/kg；如患儿铁负荷量低，则其剂量为每日10～15 mg/kg。② 适用于2岁以上的儿童，每日1次，餐前口服。

注意事项及不良反应：① 可引起胃肠道反应、皮疹；以及丙氨酸氨基转移酶升高，偶有听觉减退。② 还可引起血肌酐升高，建议定期检查肾功能，肾功能不全时慎用。

（4）联合用药：单独应用祛铁胺或祛铁酮的祛铁疗效不佳时，可两种药物联合应用。联用方法：① 祛铁胺（每周2次，每次40 mg/kg）与祛铁酮（每日75 mg/kg），能有效控制血清铁蛋白水平。② 祛铁胺（每周5日）及祛铁酮（每周7日）比单纯应用祛铁胺（每日40 mg/kg，每周5次），能更有效降低血清铁蛋白水平。

（四）造血干细胞移植

1. 造血干细胞移植（HSCT）　是目前临床治愈重型β地中海贫血的唯一方

法。血缘相关供者的 HSCT，尤其是骨髓移植临床疗效肯定；非血缘相关供者的 HSCT 尚属探索性治疗。根据干细胞来源分为骨髓移植（BMT）、外周血干细胞移植（PBSCT）和脐血移植（UCBT）。

2. 移植前危险因素评分　① 肝大：0 分为肋下＜2 cm，1 分为肝大＞2 cm；② 肝纤维化：0 分为无纤维化，1 分为纤维化。③ 铁螯合剂应用史：0 分为规则使用，1 分为不规则使用。由此把患儿分为 3 度：Ⅰ度：0 分；Ⅱ度：1～2 分；Ⅲ度：3 分。Ⅰ度者移植治愈率高且合并症少。

3. 选择移植供体的原则　根据 HLA 配型进行选择。选择顺序首选 HLA 全相合同胞，其次是 HLA 全相合非同胞，再次是 HLA 不全相合同胞或非同胞。尤以血缘相关 HLA 全相合同胞 BMT 和 PBSC 植入率高，而 UCB 则应保证一定阈值的有核细胞数和 $CD34^+$ 细胞数。

（五）外科治疗

1. 脾切除

（1）指征：① 依赖输血量明显增多。如维持 Hb＞90～105 g/L，每年红细胞输注量＞200 ml/kg 者；此外还需评估铁负荷，对有效祛铁治疗的患儿，尽管输血量增加，脾切除也暂不考虑；而对于经过规则的祛铁治疗而铁负荷仍增加的患儿可考虑脾切除。② 脾功能亢进者，患儿出现红细胞破坏增加，持续的白细胞减少或血小板减少，临床上出现反复感染或出血。③ 脾大并有伴随症状者，如患儿出现明显左上腹疼痛或易饱感，巨脾引起压迫及脾破裂等可能。④ 年龄至少在 5 岁或以上。5 岁以下进行脾切除会增加严重败血症发生的风险。

（2）方法：① 全脾切除术：有开腹和腹腔镜两种方法。致死性脾切除后感染（OPSI）是手术的严重并发症，需加强抗感染治疗。术前应接种肺炎链球菌疫苗，术后出院后应每月肌内注射一次长效青霉素 60 万～120 万 U，至少应用 1 年。脾切除术后血小板数于短期内升高，如＞800×10^9/L，应予抗血小板凝集药物如双嘧达莫等。② 部分脾切除术：疗效不及全脾切除。

2. 介入治疗　脾栓塞技术是比全脾切除及部分脾切除损害性更小的手术，可避免手术后感染。

（六）其他治疗

1. 基因调控治疗　应用化学药物增加 γ 基因表达或减少 α 基因的表达，以改善 β 地中海贫血的症状，称为基因调控治疗。临床常用的药物有：① 羟基脲：每日 15～20 mg/kg，每周连用 3 日，长期口服。有效者在用药后 1 个月内肝脾大缩小，以后输血间隔时间延长。用药 1 个月后无效者，无需继续用药；如有效，在无不良反应情况下可长期用药。② 异烟肼：每日 20～30 mg/kg 口服，14 日为 1 个疗程。③ 促红细胞生成素：每日 200 μg/kg 静脉滴注，连用 3 日为 1 个疗程。

2. 基因治疗　将反转录病毒或 SV40 为载体的正常的 β 珠蛋白基因转入到患者的骨髓造血干细胞中，使其在体内表达已获成功。此治疗仍处在研究阶段。

3. 溶血危象治疗　HbH 病可发生溶血危象，一般为自限性，于 7～14 日恢复。首先应去除诱因，如控制感染、停用导致溶血的药物等。应供给足够水分，早期应用呋塞米每次 1～2 mg/kg，注意纠正电解质和酸碱失衡，口服或静脉补碱，使尿液保持碱性。贫血较重时输浓缩红细胞。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　重型 β 地中海贫血患儿因免疫力低下常伴有感染，注意观察及防治。进行大量输血时，观察有无发生含铁血量素沉着症，观察转氨酶、尿糖、有无心律失常等。平时观察有无脾功能亢进表现，及腹水、出血倾向、感染等。HbH 病如出现溶血加重，注意患儿的面色、黄疸程度，监测血压、心率、呼吸、肝脾大程度。应用祛铁胺治疗时，注意有无过敏反应、视力与听力减退。

2. 疗效　① 脾切除对中间型 β 地中海贫血部分有效，对重型 β 地中海贫血大多无效；对 HbH 病如血红蛋白＜80 g/L、无黄疸者，切脾疗效佳；如血红蛋白＞80 g/L及有慢性溶血性黄疸，切脾无效。② 采用脐血移植、骨髓移植或外周血干细胞移植，移植后患儿无病存活率为 52%～69%。移植后的管理直接影响到受者能否长期无病存活，尤其是植入后的早期排斥导致自体造血恢复等问题。

3. 预后　重型 β 地中海贫血的预后严重，大多于童年因并发感染或心力衰竭而死亡。长期输血的患儿由于机体内铁负荷在各脏器沉积引发各种并发症，如心力衰竭、肝硬化、糖尿病、身材矮小、生殖功能发育不全等，生存时间一般至 15 岁左右。中间型患者可生存至成人期。轻型患者对生长发育无影响。HbH 病患者因慢性贫血致生长迟滞，但绝大多数可生存至成人期。

【治疗经验与解析】

1. 关于造血干细胞移植前危险因素评分，在我国重型 β 地中海贫血者中绝大多数属于Ⅱ度及以上，少有Ⅰ度。肝纤维化和肝铁沉积不同于西方发达国家。年龄大小与病程长短、铁负荷、器官损伤程度是一致的，故本病年龄越小，移植效果也越好，有条件患儿应尽早(2～6 岁)接受 HSCT。

2. 国外一项前瞻性对照研究发现，重型 β 地中海贫血患儿口服地拉罗司每日 20 mg/kg 能维持血清铁蛋白在 2 000 μg/L；如口服地拉罗司每日 30 mg/kg，血清铁蛋白每年平均下降 1 249 μg/L。分析肝脏铁负荷状态，发现口服地拉罗司每日 20 mg/kg 能有效达到体内铁平衡，而剂量为每日 30 mg/kg 可达到降低机体内铁蓄积的目的，剂量为每日 10 mg/kg 则不足以降低机体内铁蓄积，并出现铁蓄积缓慢增加状态。

3. 重型 β 地中海贫血伴脾功能亢进者进行脾切除能减少对输血的需要量，并减轻体内铁负荷。但脾切除仅是姑息疗法，而且脾切除面临着发生严重感染等致命并发症的危险，故应严格掌握脾切除术的适应证。全脾切除术有开腹和腹腔镜两种方法。腹腔镜具有修复时间短、手术瘢痕小的优点，但耗时较长并且不适用于巨脾患儿。部分脾切除术能纠正脾功能亢进的同时保存了脾脏的一些免疫功能，其长期疗效有待评价。目前，多数临床医生仍然认为全脾切除术优于部分脾

切除术；但对于年龄小于5岁，需要脾脏功能及没有疫苗的地区，建议使用部分脾切除术。

第七节　再生障碍性贫血

再生障碍性贫血（aplastic anemia）简称“再障”，是一组原因不明或由物理、化学、生物等多种原因引起的骨髓造血功能衰竭（不包括化疗或放疗后发生的骨髓再生障碍）所导致的，不伴有骨髓异常浸润或骨髓硬网蛋白增多的全血细胞减少综合征。根据病因可分为：① 先天性再障：即范可尼贫血（fanconi's anemia），是伴有多发性先天畸形的全血细胞减少的常染色体隐性遗传性疾病。② 获得性再障：以儿童及青少年居多，可再分为特发性与继发性再障。特发性再障原因不明，继发性再障可继发于放射线辐射、药物如氯霉素等，毒物如苯类物质、染料等，病毒感染如肝炎病毒、EB病毒、微小病毒B19等感染。本文仅讨论获得性再障。

【诊断标准】　引自2001年中华医学会儿科学分会《小儿再生障碍性贫血的诊疗建议》。

（一）诊断标准

1. 全血细胞减少，网织红细胞绝对值减少（如二系减少，其中必须有血小板减少）。

2. 一般无脾大。

3. 骨髓至少1个部位增生减低或重度减低（有条件应做骨髓活检）。

4. 排除其他全血细胞减少的病，如阵发性睡眠性血红蛋白尿、骨髓增生异常综合征、急性白血病等。

5. 一般抗贫血药物治疗无效。

具有上述第1～5项可诊断再障，应再进一步分型诊断为急性型再障或慢性型再障。

（二）分型诊断标准

1. 急性型再障（重型再障Ⅰ型，SAA－Ⅰ型）

（1）临床表现：起病急，贫血呈进行性加剧，常伴严重感染、出血。

（2）血象检查：除血红蛋白进行性下降外，须具有下列3项中的2项：① 网织红细胞$<1\%$，绝对值$<15\times10^9/L$；② 白细胞明显减低，中性粒细胞绝对值$<0.5\times10^9/L$；③ 血小板$<20\times10^9/L$。

（3）骨髓检查：① 多部位增生减低，三系造血细胞明显减低，非造血细胞明显增多，淋巴细胞增多（$>70\%$）；② 骨髓小粒中非造血细胞明显增加。

2. 慢性型再障（CAA）

（1）临床表现：起病慢，病情进展缓慢，贫血轻度或中度，感染和出血均较轻。

（2）血象检查：网织红细胞、白细胞、血小板3项中至少有2项减低（包括血小

板减低）。

（3）骨髓检查：① 二至三系细胞减低（巨核细胞系必须减低），淋巴细胞增多（>30%）。② 骨髓小粒中非造血细胞增多。

3. 重型再障Ⅱ型（SAA-Ⅱ型） 此型为慢性型再障病情加重，网织红细胞、白细胞、血小板减低，如急性型再障者。

【治疗方案】 引自2009年英国血液病学标准委员会《再生障碍性贫血的诊断和治疗指南》和2001年中华医学会儿科学分会《小儿再生障碍性贫血的诊疗建议》。

（一）支持治疗

1. 避免诱因 避免进一步接触引起再障的因素（如药物、毒物等）。

2. 预防感染 ① 住院隔离；② 定期口腔护理：应用消毒剂（如氯己定）清洁口腔；③ 饮食卫生：注意饮食避免细菌及真菌污染；④ 预防性应用抗生素及抗真菌药物：对于严重粒细胞缺乏症患者，即中性粒细胞<0.2×10^9/L，需预防性应用抗生素及抗真菌药物。对于中度细胞缺乏症患者，中性粒细胞为$(0.2\sim0.5)\times10^9$/L，尚无预防用药的确切依据。应该根据患者既往发生感染的频率及严重程度决定。

3. 治疗感染 再障患者出现发热时，应该立即做血、尿、粪、痰、鼻咽分泌物、导管处和任何可能感染部位的标本培养。根据患者的感染史、近期抗生素应用情况并结合当地临床经验，立即使用广谱抗生素或联用抗生素，待药敏结果出来后再有针对性地选择抗生素。如果发热呈持续性，则推荐早期应用全身性抗真菌治疗。为了避免肾毒性，应该选择脂质体两性霉素或伏立康唑或卡泊芬净。

4. 血制品应用

（1）红细胞输注：使患儿血红蛋白维持在一定水平。一般当患儿血红蛋白<30～40 g/L或因贫血而发生心力衰竭时，给予输注浓缩红细胞悬液。

（2）血小板输注：血小板计数<10×10^9/L或<20×10^9/L伴发热时应给予血小板输注，维持血小板>20×10^9/L。对出血倾向明显者加用糖皮质激素。

（3）辐照血液制品：对准备做骨髓移植的患儿，在移植前预处理阶段输注辐照25 Gy的红细胞及血小板。有HLA相合同胞供者的再障患者不用以辐照为基础的预处理。

（4）推荐再障患者使用骨髓干细胞作为移植干细胞来源。对接受免疫抑制剂如抗胸腺球蛋白（ATG）治疗的患者，推荐输注辐照的血液制品，最好维持到淋巴细胞计数恢复到>1.0×10^9/L。准备进行骨髓移植患者，应输注CMV阴性的血液制品，减少移植可能发生的CMV感染问题（CMV阳性患者无需）。对于出现危及患者生命的粒细胞缺乏症可以考虑输注辐照的中性粒细胞（应用粒细胞集落刺激因子G-CSF动员后从供者采集的）。

5. 造血生长因子 ① 促红细胞生成素（EPO）：再障患者血液中EPO水平显

著升高，应用 EPO 治疗再障无效，并可诱生抗 EPO 抗体，加重贫血。因此，不推荐再障患者使用 EPO。② G－CSF 或 GM－CSF：对于静脉应用抗生素及抗真菌药物疗效不理想的重症感染患者，可以考虑短期内每日皮下注射 G－CSF，每次 5 μg/kg；如果用药 1 周后仍无反应，则可以停药。因为可能导致严重出血及其他严重毒性反应，不推荐 GM－CSF 应用于再障患者重症感染的治疗。由于缺乏前瞻性临床研究，不推荐 ATG 和环孢素治疗后常规长期使用 G－CSF 或是其他造血生长因子。

6. 祛铁治疗　血清铁蛋白＞1 000 μg/L 开始祛铁治疗，参见“地中海贫血”一节。

7. 免疫球蛋白　免疫球蛋白输注有免疫调节的协同作用，并能提供免疫防护，以利其他治疗顺利进行。常用的治疗方法：① 每日 0.4 g/kg 静脉滴注，连续 4～5 日，以后每次 1.0 g/kg，间隔 4 周，可重复 3～4 次；② 每次 1.0 g/kg 静脉滴注，每 4 周 1 次，共 4～6 次。

（二）重型再障（SAA－Ⅰ型和 SAA－Ⅱ型）治疗

1. HLA 相合的同胞供者造血干细胞移植　对新诊断的重型再障患者标准疗法是，HLA 相合的同胞供者同种异体干细胞移植或是联合 ATG 和环孢素的免疫抑制疗法。重症再障患儿首选 HLA 相合的同胞供者移植。推荐使用骨髓干细胞而非 G－CSF 动员的外周血干细胞，推荐有核细胞≥3×10^{8}/kg 回输细胞，其中 $CD34^{+}$ 骨髓细胞≥3×10^{6}/kg。

（1）标准预处理：① 大剂量环磷酰胺静脉滴注：每日 50 mg/kg 用 4 日，即从第－5 日到－2 日；② 兔 ATG（即复宁）：每日 2.5 mg/kg，静脉滴注 3 日，从第－5 日到－3 日。

（2）移植后免疫抑制治疗：预防移植物抗宿主病（GVHD），治疗方案为：① 环孢素 A：每日 5 mg/kg，分 2 次口服，第 0 日进行移植，从第－1 日开始持续服 12 个月，第 9 个月起减量，然后在 3 个月内逐渐减量至停药。过早停服环孢素或是环孢素 A 血药浓度不够者，容易发生迟发性移植失败。目标环孢素 A 血药浓度在 100～150 ng/ml 之间，以避免其毒性。环孢素 A 减量期间应该检测嵌合情况。明显嵌合状态或是进行性的嵌合状态（定义为受者细胞比例＞10%或＞15%持续增加超过 3 个月，可以用 PCR 方法分析单核细胞来判断）情况下可能出现高移植排斥风险，此时环孢素 A 不应该减量或停服。② 甲氨蝶呤：15 mg/m² 在第＋1 日静脉滴注，以后按 10 mg/m²，在第＋3 日、＋6 日、＋11 日静脉滴注。

2. 相合的无关供者造血干细胞移植　对于没有 HLA 相合的同胞供者但有全相合无关供者、第 1 次 ATG 联合环孢素治疗失败的重症再障患者，可以考虑无关供者骨髓移植。没有 HLA 相合同胞供者或全相合无关供者的儿童患者也可以考虑做脐带血移植。无关供者骨髓移植最佳的预处理可采用以福达拉滨为基础的非辐照预处理，能够改善预后。推荐的预处理方案：① 环磷酰胺：每日

300 mg/m^2静脉滴注 4 日；② 氟达拉滨（福达华）：每日 30 mg/m^2 口服或静脉滴注 4 日；③ ATG：每日 3.75 mg/kg 静脉滴注 4 日；④ 环孢素 A：每日 1 mg/kg 口服第 −6 日到第 −2 日，后改为每日 2 mg/kg 从第 −1 日到 +20 日，其后改为每日 8 mg/kg口服。⑤ 甲氨蝶呤：每日 10 mg/m^2 第+1 日，每日 8 mg/m^2 第+3 日、+6 日静脉滴注。

3. 免疫抑制剂治疗

(1) 适应证：免疫抑制治疗适用于无相合同胞供者的再障患者，包括：① 输血依赖性非重型再障患者；② 非输血依赖的非重型再障患者，有明显粒细胞缺乏和罹患感染的危险；③ 没有 HLA 相合供者做移植的重型再障患者。对有相合同胞供者的输血依赖性儿童再障患者和血细胞计数减少的患者可以考虑骨髓移植。对于不依赖于输血且血细胞计数在安全范围内的非重型再障患者，可以定期检测血细胞计数，不必给予免疫抑制治疗。何时或是否行免疫抑制治疗取决于患者的血象、个体的生活方式和意愿、年龄等因素。

(2) 抗胸腺球蛋白（ATG）：① 适应证：用于血小板计数＞20×10^9/L 者，严重中性粒细胞减少患者应用时需要密切监测，预防和治疗感染。② 过敏试验：治疗前应根据药物类型采用皮肤或静脉法做过敏试验。静脉法过敏试验是先应用糖皮质激素（如甲泼尼龙）和异丙嗪，1 小时后以 2.5～5 mg 的 ATG 加入生理盐水 100 ml中，缓慢静滴 1 小时，无过敏反应才可进行治疗。③ 用法：马 ALG（抗淋巴细胞球蛋白）（德国 Fresenius）剂量为每日 5～10 mg/kg，兔 ATG（即复宁）为每日 2.5～5 mg/kg，猪 ATG（武汉生物制品研究所）为每日 15～20 mg/kg，均为连用 5 日为 1 个疗程。需应用生理盐水稀释后，每日缓慢静脉滴注 12～18 小时。一条静脉通道缓慢滴注 ATG，另一条静脉通道缓慢滴注氢化可的松，每日 5 mg/kg，用药 1 小时前肌内注射异丙嗪与地塞米松。④ 联用：第 1 次治疗无效或是复发患者推荐第 2 次使用 ATG 治疗。两次间隔不能少于 3 个月，因为通常 3 个月左右才显示疗效。换用制剂重复使用，有 30%～60%的患者在第 2 次治疗后有效。通常马 ALG 用于第 1 个疗程，兔 ATG 用于第 2 个疗程，以避免过敏或其他严重的变态反应。⑤ 禁忌证：患急性感染者，对相应动物蛋白过敏者。

不良反应及处理：① 过敏反应：表现为发热、皮疹，重者可发生血压下降甚至休克。可视病情给予地塞米松 5～10 mg 静脉推注，异丙嗪 1 mg/kg 肌内注射。② 血清病：多发生于开始 ATG 治疗的第 7～14 日，有高热、关节痛、肌痛、皮疹、轻度蛋白尿和血小板减少等，仅有皮疹可给予异丙嗪、止痒剂等。重者可应用甲泼尼龙，每日 10 mg/kg，静脉推注，连用 3～4 日。预防血清病，每日用 ATG 前 30 分钟，静脉注射甲泼尼龙（1 mg/kg）和对乙酰氨基酚（1～2 mg/kg），以后改为口服，每 5 日减半，以预防血清病。③ 血小板减少：ATG 因含有抗血小板抗体，或因淋巴细胞和血小板具有共同抗原，使血小板下降而发生严重出血。因此在 ATG 治疗期间须常规输注血小板，维持血小板计数在＞30×10^9/L，方能有效防止严重出血。④ 感染：加强隔离。应用大剂量免疫球蛋白有助于预防感染。对可能与输注

ATG 有关的发热都应该应用广谱抗生素治疗。

（3）环孢素 A：① 时机：口服环孢素 A 可以和 ATG 治疗一起开始，也可以在 ATG 治疗停用糖皮质激素后用。② 用法：每日 5～8 mg/kg，分用早晚 2 次口服给药，达到最大疗效后持续服药至少 12 个月，然后缓慢减药。如果减量过快显著增加复发风险。多数需用药 1～2 年。服药期间避免应用含钾药物、保钾利尿剂及高钾食物。③ 监测：治疗中须定期检测血药物浓度，根据血药浓度水平调整剂量。目标血药浓度是儿童 100～150 ng/ml。更高浓度的环孢素 A 不能相应提高疗效，反而增加了药物毒性。服用环孢素 A 期间每月检测 1 次肾功能和肝功能。④ 不良反应：主要为肾毒性，其次为肝毒性，其他有多毛、牙龈增生、水钠潴留、感觉异常、肾性高血压等。发生不良反应可减量或停药。

（4）其他：① 不推荐大剂量甲泼尼龙应用于再障的治疗，因为其不但无效而且会诱发细菌及真菌感染。② 除骨髓移植的预处理阶段应用大剂量环磷酰胺之外，不推荐不做骨髓移植的初诊患者或是 ATG 联合环孢素治疗失败的患者应用大剂量环磷酰胺。③ 麦考酚酸吗乙酯（吗替麦考酚酯）对再障治疗无效。④ 不推荐 ATG 和环孢素治疗后常规长期使用 G－CSF 或是其他造血生长因子。⑤ 美国国立卫生研究院正在进行关于阿伦珠单抗（抗 CD52 抗体，Cammpath－1H）治疗复发性再障的前瞻性研究，疗效尚需待研究结果公布。

（三）慢性型再障（CAA）治疗

雄激素

（1）适应证：适用于慢性型再障，在儿童中疗效优于成人。雄激素可以作为基础用药，与 ATG 联用较单用 ATG 作用强。可用于多疗程 ATG 和环孢素治疗无效的患者或是无条件接受免疫抑制剂治疗的患者。

（2）常用雄激素：① 司坦唑醇（康力龙）：每日 0.1～0.2 mg/kg，分次口服。② 美雄酮（大力补）：每日 0.25～0.5 mg/kg，分次口服。③ 十一酸睾酮（安雄）：起始每日 80～120 mg，连续 2～3 周，然后改维持量每日 40～80 mg。④ 羟甲雄酮（复康龙）：每日 0.25～4 mg/kg，分次口服。⑤ 苯乙酸睾酮（长效睾丸素）：每日 1～2 mg/kg，隔日肌内注射 1 次。⑥ 丙酸睾酮：每日 1～2 mg/kg，每日或隔日肌内注射 1 次。⑦ 苯丙酸诺龙：每次 0.5～1 mg/kg，每周肌内注射 1～2 次。

（3）疗程：一般治疗慢性再障用药后 2～4 个月起效（丙酸睾酮 6 个月内起效），如大于 6 个月无效者可停止使用，有效者待血红蛋白上升至 100 g/L 时可渐减量，直至给予最小维持量用药 2 年停药。不良反应主要是男性化、肝功能损害以及骨骺端过早愈合。须每月 1 次定期复查肝功能。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗后每周 2 次检查全血细胞计数，定期复查肝肾功能、血糖、血压。监测环孢素 A 血药浓度。监测生长发育情况。



2. 疗效判断　疗效评判以是 3 个月内没有使用造血生长因子、输血的情况

下，至少间隔 4 周的 2 次或更多次血细胞计数为准。国内疗效标准：① 基本治愈：贫血和出血消失。血红蛋白<6 岁达 110 g/L，≥6 岁达 120 g/L，白细胞达 4×10^9/L，血小板达 80×10^9/L，随访 1 年以上未复发。② 缓解：贫血和出血消失，血红蛋白<6 岁达 110 g/L，≥6 岁达 120 g/L，白细胞达 3.5×10^9/L 左右，血小板有一定程度增加，随访 3 个月病情稳定或继续进步。③ 进步：贫血和出血明显好转，不需输血，血红蛋白较治疗前 1 个月内常见值增长 30 g/L 以上，并能维持 3 个月以上。④ 无效：经正规治疗后，症状、血象无明显进步。

3. 随访　所有患儿应该长期随访。接受 ATG 和环孢素治疗的患者定期查血常规，以便发现复发或是演变为克隆性疾病，如阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)、骨髓增生异常综合征(MDS)和急性髓细胞白血病。ATG 治疗后 3～4 个月应该筛查 PNH。如果血细胞计数和血涂片提示复发或其他异常则应进一步做骨髓遗传学检查。仔细检查血片有助于发现 MDS。建议所有的患者每年进行 PNH 筛查。

【治疗经验与解析】

1. 再障患者多次输血引起的常见问题是，输红细胞和血小板中残留的白细胞引起同种异体免疫反应，产生 HLA 或非 HLA 抗体，进而导致血小板无效输注，同时增加了骨髓移植后移植物排斥反应的风险。首先应该排除其他一过性引起血小板无效输注的因素，包括败血症和药物应用(如两性霉素和万古霉素)。出现血小板无效输注的患者应该清除 HLA 抗体。在某些血小板耐受的患者，可试给予大剂量丙种球蛋白静脉输注。如果患者对随机供者血小板产生抗体导致无效输注，则应输注 HLA 配型相合的血小板。

2. 对于大量输血导致的铁过载会引起严重后果。当血清铁蛋白>1 000 mg/L时开始皮下注射祛铁胺。同时也要考虑皮下注射祛铁胺可能带来局部出血及耶尔森菌感染的危险。如果患者不能耐受皮下注射祛铁胺，则可以考虑静脉注射。鉴于口服铁螯合剂可以引起严重的粒缺，因此再障患者不常规推荐使用口服铁螯合剂。由于应用祛铁胺存在引起全血细胞减少的可能，对于 ATG 或成功骨髓移植再障患者出现的铁过载，静脉放血是去除铁的标准疗法。

3. 2009 年英国指南已明确大剂量甲泼尼龙不应用于再障患者的治疗。大剂量糖皮质激素治疗再障无效，而且会诱发细菌及真菌感染，当血小板严重减少时能导致严重的胃肠道出血。由于小剂量类固醇可减轻因血小板减少而致的出血症状，与雄激素合用可减少后者对骨骼生长的不良反应，临床仍有使用，一般口服泼尼松，每日 0.5 mg/kg 或 10 mg/m^2 即可。

4. 大剂量环磷酰胺引起患者全血细胞减少期延长而导致输血及血小板增加，引起全身感染及高致死率，目前明确大剂量环磷酰胺不能用于不做骨髓移植的初诊患者或是 ATG 联合环孢素治疗失败的患者。

第八节　免疫性血小板减少症

免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia，ITP)是由于病毒、幽门螺杆菌等感染、自身免疫性疾病、药物等其他因素所启动的抗血小板的免疫反应所介导的获得性出血性疾病。2007年ITP国际工作组命名“免疫性血小板减少症”，保留ITP缩写，同时将ITP分为：① 原发性ITP：指原因不明的自身免疫反应导致的血小板减少症，即过去称为的特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura，ITP)；由于本病不一定有紫癜，ITP国际工作组认为此名称已不合适，已经停用。② 继发性ITP：是指除了原发性ITP外的所有形式的免疫介导的血小板减少症，包括药物诱导性、狼疮相关性、HIV相关性等继发性ITP。国际儿童ITP协作组已将儿童慢性ITP病程从过去的6个月延长至12个月并对疾病进行分期。本文仅讨论原发性ITP。

【诊断标准】

（一）诊断依据　引自1999年中华医学会儿科学分会《特发性血小板减少性紫癜诊疗建议》。

1. 血小板计数$<100\times10^9/L$。

2. 骨髓巨核细胞增多或正常，有成熟障碍。成熟障碍主要表现为幼稚型和(或)成熟型无血小板释放的巨核细胞比例增加，巨核细胞颗粒缺乏，胞浆少。

3. 有皮肤出血点、瘀斑和(或)黏膜出血等临床表现。

4. 脾脏无肿大。

5. 具有以下4项中任何1项：① 糖皮质激素治疗有效；② 脾切除有效；③ 血小板相关抗体(PAIg或PAC_3)或特异性抗血小板抗体阳性；④ 血小板寿命缩短。

6. 排除其他可引起血小板减少的疾病，如再生障碍性贫血、白血病、骨髓增生异常综合征(MDS)、其他免疫性疾病以及药物性因素。

具有上述第1～6项者可诊断为特发性血小板减少性紫癜。

（二）分期诊断　引自2007年《ITP国际工作组报告》和《国际儿童ITP协作组报告》。

1. 新诊断的ITP　指诊断后3个月以内血小板减少的所有患者。

2. 持续性ITP　指诊断后3～12个月血小板持续减少的所有患者。包括没有自发缓解的患者或停止治疗后不能维持完全缓解的患者。

3. 慢性ITP　指血小板减少持续超过12个月的所有患者。

4. 重症ITP　指有以下几种情况的ITP患者：在就诊时存在需要治疗的出血症状或者发生了新的出血症状且需要用其他提高血小板的药物治疗或者需要增加现有治疗的药物剂量。

5. 难治性ITP　指满足以下所有3个条件的患者：① 脾切除后无效或者复

发;② 需要治疗(包括,但不限于小剂量肾上腺皮质激素)以降低出血的危险;③ 除外其他引起血小板减少症的原因,确诊为原发性 ITP。

(三) 分型诊断　引自 1999 年中华医学会儿科学分会《特发性血小板减少性紫癜诊疗建议》。

1. 急性型　起病急,常有发热,出血一般较重,血小板计数常<20×10^9/L,病程≤6 个月。

2. 慢性型　起病隐匿,出血一般较轻,血小板计数常为$(30\sim50)\times10^9$/L,病程>6 个月。

(四) 病情分度诊断　引自 2005 年美国血液协会《ITP 分级治疗指南》。

1. 隐性(Ⅰ度)　无出血体征,血小板数>20×10^9/L。

2. 轻度(Ⅱ度)　皮肤淤点、瘀斑,偶有鼻出血,不影响日常生活,血小板数在$(10\sim20)\times10^9$/L 以上。

3. 中度(Ⅲ度)　皮肤淤点、瘀斑,黏膜损害出血,有时较难止血,血小板数>10×10^9/L。

4. 重度(Ⅳ度)　严重出血、鼻出血、黑便、黏膜出血,需要住院密切观察病情,血小板数<10×10^9/L,血红蛋白至少低于正常值 20 g/L。

【治疗方案】　引自 1999 年中华医学会儿科学分会《特发性血小板减少性紫癜诊疗建议》和 2005 年美国血液协会《ITP 分级治疗指南》。

(一) 治疗原则　急性型 ITP 为自限性过程,无严重出血时可不必治疗,但需严密观察。当血小板数<10×10^9/L 或血小板数<20×10^9/L 伴明显皮肤黏膜出血者应予治疗。美国血液协会分级治疗原则:① 隐性(Ⅰ度):不用药物干预;② 轻度(Ⅱ度):等待观察,少做剧烈运动,避免外伤;③ 中度(Ⅲ度):急性出血时候采用药物治疗;④ 重度(Ⅳ度):药物治疗,输血小板或红细胞。

(二) 一般治疗　适当限制活动、避免外伤。饮食方面要给予软食或流质,忌服硬质及有刺的食物,以防口腔黏膜损伤。有或疑有感染者控制感染,对确诊幽门螺杆菌感染者应用相应药物治疗,参见“消化性溃疡”一节。由巨细胞病毒、EB 病毒等感染后引起的本病,应给予抗病毒治疗,参见有关章节。忌用损害血小板功能药物,如水杨酸制剂等。慢性型伴失血性贫血患儿可给铁剂治疗。

(三) 急性型治疗

1. 糖皮质激素治疗

(1) 口服泼尼松:用于皮肤出血点多、血小板<30×10^9/L 者。每日 1.5~2 mg/kg,分 3 次口服,视病情逐渐减量,疗程一般不超过 4 周,或泼尼松每日 4~8 mg/kg,分 3 次口服,7 日后停药。

(2) 激素冲击疗法:严重出血(如消化道出血、鼻出血),或皮肤散在出血点但血小板计数<$(10\sim15)\times10^9$/L 的初始治疗患者可采用地塞米松,每日 1.5~2 mg/kg加入葡萄糖液静脉滴注,连用 3~7 日(或甲泼尼龙,每日 15~30 mg/kg,

连续静脉滴注 3 日)，然后改泼尼松口服，待出血减轻、血小板上升后减量，停药。疗程一般不超过 4～6 周。用药期间严密观察不良反应。

2. 大剂量免疫球蛋白　适用指征同地塞米松冲击疗法，特别适用于将要行外科或拔牙手术和可能有威胁生命的严重出血者。每日 400 mg/kg 静脉滴注，连用 5 日(或每日 0.8 g/kg，静脉滴注 2 日，或每日 2 g/kg，静脉滴注 1 日)。然后改为常规剂量泼尼松口服如上述。同时也可静脉滴注糖皮质激素。

3. 血小板输注　适用于血小板计数$<10\times10^9$/L，有严重出血或有危及生命的出血需紧急处理者，急需急诊手术者。每次 0.2～0.25 U/kg，静脉滴注，隔日 1 次，至出血减轻、血小板上升达安全水平($>30\times10^9$/L)。同时静脉滴注糖皮质激素或免疫球蛋白，可提高疗效。

4. 红细胞输注　适用于有乏力、气短等贫血症状明显的急性失血性贫血者。

（四）慢性型治疗

1. 糖皮质激素　泼尼松为慢性型的首选药物。口服用法及剂量同急性型。待出血减轻、血小板平稳上升至安全水平(30×10^9/L)后，逐渐减量，可每日 0.25 mg/kg，隔日 1 次口服，维持 2 个月后，如血小板$>50\times10^9$/L 可停药。对糖皮质激素依赖者，减至能维持出血基本消失的最小剂量，疗程 4～6 个月。也可加用硫唑嘌呤，至少用 6 个月，如有效则用 18 个月，再逐渐减停。重度慢性型患儿可间断给大剂量糖皮质激素冲击疗法(见急性型)。大剂量地塞米松冲击疗法起效时间 1～4 个月，疗效维持 2～12 个月。

2. 大剂量免疫球蛋白　剂量及用法同急性型，或 1～2 g/kg 静脉滴注，每 2～3 周 1 次。维持血小板$>30\times10^9$/L 和避免重度出血。疗效维持 2～6 周。

3. 免疫抑制剂　主要适用于：① 糖皮质激素治疗无效者或依赖大剂量糖皮质激素维持者；② 2 岁以下严重出血不适于脾切除者；③ 切脾治疗无效者。免疫抑制剂常有不良反应，故不做常规治疗。可选用如下 1 种药物。用药期间应注意其不良反应。

(1) 硫唑嘌呤：每日 1～3 mg/kg，分 3 次口服，主要不良反应有骨髓抑制、肝功能损害。疗效一般出现于开始用药后 2～4 周，疗效维持 7～182 个月，总有效率 85%。

(2) 环磷酰胺：每日 2～3 mg/kg 分 3 次口服，或每次 300～600 mg/m^2 静脉滴注，每周 1 次。疗效一般出现于开始用药后 2～8 周，如用药 6～8 周无效则停药。有效者可持续用药至 6～12 周。主要不良反应有骨髓抑制、脱发、出血性膀胱炎。疗效维持 4～84 个月，总有效率 68%。

(3) 长春新碱：每次 1.5 mg/m^2 或 0.05 mg/kg，每周 1 次静脉滴注，连续 4～6 次。主要不良反应有脱发、周围神经炎、骨髓抑制。疗效一般出现于开始用药后 5～21 日，疗效维持 1～5 个月，总有效率 56%。

(4) 环孢素 A：每日 4～9 mg/kg，分 3 次口服，疗程 2～3 个月，不良反应为肾

功能损害。疗效一般出现于开始用药后 3～4 周，疗效维持 3～86 个月，总有效率 88%。

(5) 吗替麦考酚酯(骁悉)：每日 20～40 mg/kg，分 2 次口服，疗程 3～6 个月，不良反应有诱发感染、胃肠道反应、骨髓抑制、皮疹等。疗效一般出现于开始用药后 1～28 周，疗效维持 2～24 周，总有效率 71%。

4. 其他药物

(1) 炔羟雄烯异恶唑(达那唑)：每日 15～20 mg/kg，分 3 次口服，一般 2～4 个月开始出现疗效，疗效维持 3～182 个月。总有效率 71%。也可联合泼尼松口服。主要不良反应为肝脏损害，停药后可恢复。

(2) 大剂量维生素 C：每日 2～3 g，加入 10%葡萄糖液静脉滴注 7～14 日，或每日 2～3 g 口服，连续 2～3 个月。一般无明显不良反应。

(3) α 干扰素：每次 3 万～6 万 U/kg 皮下注射，每周 3 次，连用 4 周；或 10 万 U/kg皮下注射，每周 2 次，连用 12 周。主要不良反应为发热。

(4) 抗 RhD 免疫球蛋白：用于 RhD 阳性、未行脾切除者。每日 20～50 μg/kg 静脉滴注，2 日为 1 个疗程。总有效率 70%～90%。不良反应包括头痛、恶心、呕吐、寒战、发热，超过 5～7 日可发生溶血反应，出现贫血。

(5) 抗 CD20 单抗(利妥昔单抗，美罗华)：每次 300～375 mg/m^2，加入 5%葡萄糖液静脉滴注，每周 1 次，连续使用 4 次。总有效率 70%，中位缓解时间 11～19 个月。每次应用前 30 分钟给予地塞米松 5 mg、异丙嗪 12.5～25 mg 肌内注射，以防过敏反应。

(6) 促血小板生成剂：第二代促血小板生成剂是巨核细胞的促血小板生成素(TPO)受体 c－MPL 激动剂，即 Romiplostim(AMG531)和 Eltrombopag。Romiplostim 是一种重组蛋白质，每周 1 次皮下注射，每次 1 μg/kg，可酌情调整剂量，疗程 24 周，中位起效时间为 2 周，总有效率 78%～88%。不良反应有头痛、乏力、腹泻、鼻衄、鼻咽炎、关节痛、骨髓网状纤维化、血栓形成。Eltrombopag 是一种小分子化合物，每日空腹口服 1 次，成人每日剂量 50～75 mg，6 周后总有效率 70%～81%。不良反应有头痛。

5. 脾切除　脾切除指征：① 经以上正规治疗，仍有危及生命的严重出血或急需外科手术者；② 病程＞1 年，年龄＞5 岁，且有反复严重出血，药物治疗无效或依赖大剂量糖皮质激素维持，骨髓巨核细胞增多者；③ 病程＞3 年，血小板持续＜30×10^9/L，有活动性出血，年龄＞10 岁，药物治疗无效者。

(1) 术前准备：① 血小板＜10×10^9/L 者，预防性静脉应用糖皮质激素、免疫球蛋白、血小板。② 血小板＜30×10^9/L 者，预防性静脉应用糖皮质激素、免疫球蛋白。③ 血小板＞30×10^9/L 者，预防性口服泼尼松。

(2) 术后处理：① 术后血小板≥$1\,000\times10^9$/L 者，应给予阿司匹林或双嘧哒莫(潘生丁)口服，防止血栓形成。② 应定期给予长效青霉素、免疫球蛋白注射，预防感染至 5 岁以后。5 岁以上酌情给予上述治疗。

6. 造血干细胞移植 正在临床研究阶段。对于上述常规治疗无效、有严重血小板减少和出血者可尝试。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容 ① 定期检测外周血象，注意血小板的变化。急性型患儿主要观察有无内脏出血先兆或表现，如腹部不适、腹痛提示消化道可能有出血；血尿提示泌尿系统出血；头痛、呕吐、瞳孔变化、视盘水肿、意识障碍及出现神经系统体征为颅内出血表现；有心率加快、血压下降、面色苍白则提示有大量出血，应观察大便性状、有无鼻衄特别是后鼻道有无血迹。② 注意药物不良反应，糖皮质激素有感染、应激性溃疡、水钠潴留、高血压、胃黏膜损伤等不良反应，须监测血压。长期使用糖皮质激素须同时给予维生素 D、钙剂，以防骨骼脱钙。各种免疫抑制剂均有相应的不良反应，需密切观察及时处理。

2. 疗效评定之一 引自 1999 年中华医学会儿科学分会《特发性血小板减少性紫癜诊疗建议》。① 治愈：出血消失，血小板数$>100\times10^9/L$，持续 2 年以上无复发者。② 显效：出血消失，连续 3 次血小板数$>50\times10^9/L$，或较原水平升高值$>30\times10^9/L$，持续 2 个月以上者。③ 进步：出血减轻，血小板数有所上升，持续时间不足 2 个月者。④ 无效：治疗 4 周未达进步标准者。

3. 疗效评定之二 引自 2007 年 ITP 国际工作组报告。

(1) 完全反应(CR)：治疗后血小板计数$\geq100\times10^9/L$ 且没有出血。

(2) 有效(R)：治疗后血小板计数$\geq30\times10^9/L$，并且至少比基础血小板数增加 2 倍，且没有出血。

(3) 无效(NR)：治疗后血小板计数$<30\times10^9/L$ 或者血小板计数增加不到基础值的 2 倍或者有出血。

(4) 复发：有以下情况之一者：① 患者 CR 后，血小板计数低于 $100\times10^9/L$ 或者出血；② 患者 CR 后，血小板计数低于 $30\times10^9/L$ 或者血小板计数增加不到基础值的 2 倍或者有出血。

(5) 糖皮质激素依赖：指患者需要继续或反复给予糖皮质激素治疗至少 2 个月，以维持血小板计数在 $30\times10^9/L$ 以上和(或)以避免出血。

关于治疗起效时间，2007 年 ITP 国际工作组定义为从开始治疗至达到 CR 或 R 的时间，并建议在定义 CR 或 R 时，应至少检测 2 次血小板，其间至少间隔 7 日。在定义 NR 或复发时，应至少检测 2 次血小板，其间至少间隔 1 日。

4. 预后 急性型患者，大多在发病后 1～6 个月内自愈，10%患儿转为慢性型。病死率约为 1%，主要死于颅内出血。对 2～4 个月血小板尚未恢复的患儿复查 PAIg，如持续升高则有发展为慢性型的可能。约有 30%慢性型患者，于发病后数年自然缓解。慢性型大部分患者需做脾切除，其有效率为 70%左右。脾切除后即使血小板仍减少，但出血倾向会减轻，再次使用糖皮质激素或大剂量免疫球蛋白时疗效会增高。脾切除术后感染风险增加，甚至有极少数因感染而致死，因此应认真掌握指征。

【治疗经验与解析】

1. 对于急性型患者，美国血液协会的大量统计表明，在不治疗的患者中，83%在6个月内自行痊愈，大部分在4周内自行恢复。有20%～30%的患者转为慢性，其中5%为严重患者，治疗困难。临床上也见到，血小板减少程度与出血程度不成正比，黏膜出血比皮肤出血点更有意义。因此，美国血液学会、英国儿科学会血液组等均建议，对于血小板>(20～30)×10^9/L的患儿，仅有皮肤出血而无黏膜出血或严重的出血，不考虑治疗。对于血小板<20×10^9/L的患儿才进行治疗。中华儿科学会的诊疗方案也规定，血小板<30×10^9/L者才口服泼尼松；<15×10^9/L才静脉应用地塞米松或甲泼尼龙冲击，或静脉应用免疫球蛋白；<10×10^9/L才输注血小板。输注血小板的同时也输入其他人的另一种血小板抗原，诱导产生新的血小板抗体。另外，输注的血小板寿命短，仅有数小时至48小时的作用，因此，仅在血小板<15×10^9/L或有活动性出血不易止血，需紧急手术时才输注血小板。输注血小板时同时用激素，可减少血小板被破坏的程度。

2. 对于慢性型患者，无出血时不常规应用大剂量免疫球蛋白，如有急性出血可应用，但作用仅可维持几周。雄激素有肝脏不良反应，抗RhD抗体可引起自身免疫性溶血性贫血，疗效维持时间短于免疫球蛋白，一般不选用。免疫抑制剂等有一定疗效，应用时须严密注意不良反应。联合化疗包括环磷酰胺＋长春新碱＋泼尼松、硫唑嘌呤＋泼尼松、达那唑＋胸腺素＋泼尼松、长春新碱＋氨肽素＋泼尼松＋左旋咪唑等。脾切除有60%～70%的疗效，但国外统计表明，脾切除术后15%患儿发生致死性败血症，脾切除带来的死亡率为1%，与本病颅内出血的比例1%相同，脾切除术后1年后，缓解率开始下降，其远期疗效并不好。因此应认真掌握指征，符合者可选择创伤小的腹腔镜下脾切除。脾动脉栓塞术、脾区放疗术治疗后，脾脏坏死液化成为异物，仍要切脾。

3. 对于难治性ITP患者，治疗包括联合化疗、美罗华、促血小板生成剂。在ITP患者体内，TPO升高，而骨髓的巨核细胞的TPO受体对TPO反应性减低。基因重组白介素-11(巨和粒、特尔康、迈格尔)刺激巨核细胞增殖，诱导巨核细胞成熟分化，促进血小板增加，一般用于化疗后的血小板减少症的治疗，每次25～50 μg/kg，每日1次皮下注射，连用7～14日。因其对ITP疗效短暂，一般不用于治疗ITP。第一代促血小板生成剂是TPO类似物，即基因重组TPO(rhTPO)和巨核细胞生长发育因子(MGDF)，由于诱导体内TPO抗体生成而引起继发性血小板减少，在美国已经中止临床试验。目前全球仅在中国有rhTPO上市。国内一项多中心开放试验表明，rhTPO治疗成人慢性难治性ITP(病程>6个月，糖皮质激素＋达那唑、免疫抑制剂治疗或脾切除无效，血小板计数<30×10^9/L)，近期有效率(血小板升至50×10^9/L或较原水平升高30×10^9/L以上)为85.3%。第二代促血小板生成药物是巨核细胞的TPO受体c-MPL激动剂，即Romiplostim(AMG531)和Eltrombopag，先后在美国及英国分别开发成功，用于治疗药物治疗后或脾切除术后慢性难治性ITP。Romiplostim在2008年由美国FDA批准，2009

年2月在欧洲上市。Eltrombopag在2008年获得FDA批准在美国上市。需高度警惕的是，第二代促血小板生成剂有引发血栓和导致不可逆骨髓网状纤维增生的潜在危险。原因在于此类药物不仅升高血小板计数，而且可诱导血小板活化，不排除引起高凝倾向的可能。骨髓网状纤维增生可能与药物促使巨核细胞分泌转化生长因子β相关。

（张　融　吴升华）

第九节　血友病

血友病(hemophilia)是由于凝血因子Ⅷ或Ⅸ缺乏所导致的一组凝血功能障碍的X连锁隐性遗传性出血性疾病。根据病因分为2种类型：① 血友病A：即凝血因子Ⅷ缺乏症，最为多见，X连锁隐性遗传性疾病，一般男性发病，女性为携带者。② 血友病B：即凝血因子Ⅸ缺乏症，X连锁隐性遗传性疾病，一般男性发病，女性为携带者。过去定义的血友病C，为常染色体不完全性隐性遗传，男女均可发病，由于遗传方式与疾病特点与血友病新定义不符，根据国际标准，已将其称为凝血因子Ⅺ缺乏症，从血友病中分出。

【诊断标准】　主要引自2011年中华医学会儿科学分会血液学组《儿童血友病诊疗建议》。

（一）诊断依据

1. 临床表现　① 绝大多数为男性，女性患者罕见；② 可有或无家族史，有家族史者符合X连锁隐性遗传规律；③ 延迟、持续而缓慢的渗血。以关节最为常见，肌肉出血次之，内脏出血少见。婴幼儿学步前皮肤、软组织青斑、皮下血肿，走路后开始关节、肌肉出血。

2. 实验室检查　① 筛选试验：内源途径凝血试验(部分凝血活酶时间，APTT)、外源途径凝血试验(凝血酶原时间，PT)、纤维蛋白原(Fg)或凝血酶时间(TT)、出血时间、血小板计数、血小板凝集试验等。以上试验除APTT延长外，其他均正常。② 确诊试验：血友病A患者凝血因子Ⅷ活性(FⅧ:C)活性降低，血友病B患者凝血因子Ⅸ(FⅨ:C)活性降低，应进行vWF:Ag和瑞斯托霉素辅因子活性测定(血友病患者正常)，与血管性血友病鉴别。进行抗凝血因子Ⅷ抗体筛选试验和抗体滴度测定，可诊断凝血因子抑制物是否存在。

凡符合上述临床表现与实验室检查，排除血管性血友病、获得性凝血因子缺乏、获得性血友病、遗传性凝血因子Ⅺ缺乏症、其他遗传性凝血因子缺乏性疾病，根据确诊试验，可确诊为血友病A或血友病B。

（二）分型诊断

1. 轻型　凝血因子Ⅷ或Ⅸ活性水平为5%～40%，平时极少出血，手术或外伤可致非正常出血。

2. 中型　凝血因子Ⅷ或Ⅸ活性水平为1%～5%，偶有自发出血，小手术或外伤后可有严重出血。

3. 重型　凝血因子Ⅷ或Ⅸ活性水平<1%，肌肉或关节自发性出血，形成血肿。

（三）凝血因子抑制物诊断

1. 临床表现　血友病患儿突发出血症状加重、频率增加，或对以往的替代治疗措施无效。

2. 实验诊断．检测凝血因子Ⅷ或凝血因子Ⅸ抑制物（主要是IgG抗体），并排除狼疮抗凝物（LA）和抗心磷脂抗体（ACA）存在。① 低滴度抑制物：是指抑制物滴度<5 BU/ml；② 高滴度抑制物：是指抑制物滴度≥5 BU/ml。

【治疗方案】　主要引自2011年中华医学会儿科学分会血液学组《儿童血友病诊疗建议》。

（一）按需治疗

1. 治疗原则　替代治疗是本病最有效的止血方法，应用原则是早期、足量、足疗程。

2. 制剂选择　血友病A首选凝血因子Ⅷ（FⅧ）浓缩制剂或基因重组凝血因子Ⅷ，其次可以选择冷沉淀物。血友病B首选凝血因子Ⅸ（FⅨ）制剂或基因重组凝血因子Ⅸ或凝血酶原复合物（PCC），如这些制剂均无法获得，可选择新鲜冰冻血浆（每次≤10 ml/kg）。伴有凝血因子抑制物的患者，可根据血友病类型选用PCC或重组活化的凝血因子Ⅶa（rhFⅦa）制剂。

3. FⅧ或FⅨ治疗剂量

（1）计算方法：FⅧ首次需要量（U）=（需要达到的FⅧ浓度－患者基础FⅧ浓度）×体重（kg）×0.5；在首剂给予之后每8～12小时静脉滴注首剂的一半，直到出血停止或伤口结痂。输入1 U/kg可提高凝血因子Ⅷ活性2%。如首剂静脉推注FⅧ，速度<100 U/min。

FⅨ首次需要量（U）=（需要达到的FⅨ浓度－患者基础FⅨ浓度）×体重（kg）；在首剂给予之后每12～24小时静脉滴注首剂的一半，直到出血停止或伤口结痂。输入1 U/kg可提高凝血因子Ⅸ活性1%。

（2）欲达到的凝血因子水平和疗程：无条件监测凝血因子活性时，首剂可按体重应用，见表10-2。

4. 凝血酶原复合物　用于血友病B的中度出血。含有Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ 4种凝血因子，根据出血情况，每次20～50 U/kg，每24小时1次静脉滴注。

5. 冷沉淀物　用于轻型、中型血友病A。每袋20～30 ml，为400 ml全血的冷沉淀物，含有因子Ⅷ（80～100 U）、因子ⅩⅢ、vWF及纤维蛋白原。用量按照凝血因子Ⅷ 1 U/kg提高凝血因子Ⅷ活性2%计算。

表 10－2 血友病凝血因子治疗欲达到的凝血因子水平和疗程

出血程度	欲达凝血因子水平	疗程(日)	首剂 FⅧ (U/kg)	首剂 FⅨ (U/kg)
轻度(皮下、非危险部位软组织等出血)	20%～30%	3～4	10～15	15～30
中度(关节、非危险部位肌肉等出血)	30%～40%	5～7	20	30
重度(威胁生命出血,包括消化道、腹腔、咽喉、髂腰肌等)	40%～50%	7～10	30～50	50～80
极重度(颅内出血)及大手术	60%～80%	10～14	50	80

6. 新鲜冷冻血浆　用于轻型血友病 A 或 B。按 1 ml 含因子Ⅷ 1 U 计算，1 ml/kg可提高Ⅷ因子活性 2%,每次 10 ml/kg。血友病 B 可用储存 5 日内的冷冻血浆。

7. 替代疗法不良反应　① 传播病毒:反复输入血液制品,尤其是输入浓缩凝血因子最大的危险是传播乙肝或丙肝等肝炎病毒,近代又有传播 HIV 的危险。应用基因重组人凝血因子,可避免传播病毒的风险。② 过敏反应:如过敏性休克及荨麻疹。应用前静脉推注地塞米松 2～5 mg,一般可以防止免疫反应。③ 诱生凝血因子抑制物:5%～20%的血友病 A 在接受凝血因子Ⅷ治疗后,可产生抗凝血因子Ⅷ抗体。

（二）急救处理

1. 危及生命的情况　中枢神经系统或头部出血、颈部、舌或喉部出血、胃肠道出血、腹腔内出血、髂腰肌出血、严重创伤出血等。

2. 处理原则　维持生命体征,尽早足量替代治疗,迅速提高凝血因子活性至 50%～80%,持续 1～2 周。

（三）手术等创伤性操作　血友病患儿可以进行有适应证的所有外科手术或有创伤性操作,但应注意以下几点。

1. 手术前　应进行凝血因子抑制物检测确定没有抑制物存在,然后制定凝血因子使用方案,行预防性替代治疗以保证手术或操作的安全。1－去氨基－8－D－精氨酸加压素(DDAVP)治疗性试验有效的轻型血友病 A 患儿,可根据操作类型选择 DDAVP。

2. 手术中和围手术期　密切观察患儿出血情况,如有意外出血,则需要立即进行凝血状态评估。

（四）辅助治疗

1. RICE 原则　即休息(rest)、冷敷(ice)、压迫(compression)、抬高(elevation)原则。关节新近出血时应制动,冷敷。有创面出血的可局部压迫止血,如渗血仍

不止可用凝血酶浸润湿棉球压迫止血。软组织的血肿可加压包扎。患侧肢体应抬高。如血肿压迫神经血管或重要器官，发生严重后果或危及生命时，可做血肿穿刺或切开放出积血，同时输凝血因子。急性出血时执行 RICE 原则，在没有凝血因子的情况下也可部分缓解关节、肌肉出血。

2. 抗纤溶药物　适用于黏膜出血，但禁用于泌尿道出血，并避免与凝血酶原复合物同时使用。使用剂量：氨甲环酸（止血环酸）每次 10 mg/kg 静脉滴注，或每次 25 mg/kg 口服；6 -氨基己酸每次 50～100 mg/kg 静脉滴注。均为每 8～12 小时 1 次。也可漱口使用，尤其在拔牙和口腔出血时。该药的使用时间不宜超过 2 周。

3. DDAVP 针剂　可提高凝血因子Ⅷ活性。世界血友病联盟推荐轻型血友病 A 首选，适用于＞2 岁患儿，重型患儿无效。需要进行预试验确认有效，每次 0.3～0.5 μg/kg，溶于 20～30 ml 生理盐水中在 5 分钟内缓慢静脉推注，每 12 小时用 1 次，连用 2～5 次。首剂使用后凝血因子Ⅷ活性升高＞30%或较前上升＞3 倍为有效。试验有效的患儿才可以在某些治疗（凝血因子提高范围内可治疗的出血）时使用，或在凝血因子短缺的情况下同其他凝血因子制品一起使用，减少凝血因子制品的用量。DDAVP 有激活纤溶作用，同时须与 6 -氨基己酸或氨甲环酸联用。试验有效的患儿也可使用 DDAVP 鼻喷剂，为 100 μg/ml，每次滴 0.25 ml，用于控制轻微出血。

4. 止痛药物　根据病情选用对乙酰氨基酚和阿片类药物如哌替啶，禁用阿司匹林和其他非甾体类抗炎药。

5. 补铁治疗　当反复出血时，患儿出现失血性贫血，需要补充铁剂，参见“营养性缺铁性贫血”一节。

6. 物理治疗和康复训练　可促进肌肉、关节积血吸收，消炎消肿，维持肌肉力量和关节活动范围。病情稳定后，可进行按摩、理疗和适当关节活动，以保持关节的最大功能和防止畸形。在非出血期，进行积极适当的运动。

（五）预防治疗

1. 定义　预防治疗是有规律地输入凝血因子，保证血浆中凝血因子长期维持在一定水平，从而减少反复出血、致残，力争患儿能够健康成长。① 初级预防：婴幼儿在确诊后第 1～2 次出血时或 2 岁前即开始实施预防治疗。② 次级预防：患儿有明显的靶关节出血或关节损害后，才开始预防治疗。重型患儿和有关节病变的患儿应尽早开始。

2. 预防治疗方式

(1) 临时预防（单剂预防）法：在估计可能诱发出血的事件前，给予单一剂量保护性注射凝血因子产品。

(2) 短期预防法：在一段时间内（1～3 个月），定期注射凝血因子，以阻止“靶关节”反复出血的恶性循环或严重出血事件，防止损害加重或延缓并发症的发生。

(3) 长期预防(持续预防)法:长期定期使用凝血因子制品,尽可能减少出血,以保证患儿维持接近正常同龄儿童的健康生活。

3. 预防治疗方案

(1) 血友病 A:标准剂量为浓缩凝血因子Ⅷ每次 25~40 U/kg,每周 3 次或隔日 1 次静脉滴注。经济条件差时也可应用小剂量方案,每次 10 U/kg,每周 2 次静脉滴注。

(2) 血友病 B:标准剂量为浓缩凝血因子Ⅸ每次 25~40 U/kg,每周 2 次静脉滴注。经济条件差时也可应用小剂量方案,每次 10 U/kg,每周 1 次静脉滴注,或凝血酶原复合物每次 20 U/kg,每周 1 次静脉滴注。

(六) 凝血因子抑制物治疗

1. 急性出血治疗 ① 血友病 A:对低滴度抑制物患者可以加大剂量使用凝血因子制品,对高滴度抑制物患者使用猪 FⅧ、rhⅦa 或 PCC;② 血友病 B:对低滴度抑制物患者可以加大剂量使用凝血因子制品,对高滴度抑制物患者使用 rhⅦa。

2. 消除抑制物治疗 ① 免疫耐受治疗:规律性使用相同凝血因子制品,每次 25~200 U/kg,每日至隔日 1 次,连续数月至数年,可减少抑制物产生。② 应用免疫抑制剂:应用泼尼松、环磷酰胺、6-巯基嘌呤等,疗效欠佳。

(七) 其他治疗

1. 基因治疗 是将正常人因子Ⅷ或因子Ⅸ基因转移到血友病 A 或血友病 B 患儿的组织细胞中,可合成及释放相应的凝血因子而达到止血的目的,血友病 B 的基因疗法已获成功。

2. 器官移植 全脾移植可使Ⅷ:C 活性在 8%~20%间,维持 3 年以上。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容 ① 对外出血患儿要注意局部渗血有无好转;皮下、肌肉及关节腔的出血要注意肿痛情况,如肿胀减轻、张力降低、疼痛缓解说明出血已止。如有消化道出血,要观察呕吐、腹胀、大便情况,判断出血是否控制;如有颅内出血要观察神志、瞳孔变化,监测生命体征,必要时复查头颅 CT;若为严重出血,要注意贫血、心率、血压的变化。② 记录使用血液制品的总量及时间。注意血液制品的不良反应,如过敏反应、发热、溶血反应、DIC、传播病毒性肝炎、HIV 等。大量反复应用时注意有无心功能不全、肺水肿表现。

2. 预后 血友病出血倾向终身存在,凝血因子活性水平终身变化不大。血友病 A 轻型和血友病 B 的出血倾向较轻,能有基本正常生活质量;血友病 A 中,重型常有反复自发性或轻微损伤后出血,反复关节出血可导致关节畸形,影响功能,明显影响生活质量。严重内脏出血,特别是颅内出血可危及生命。我国血友病患者 50 岁以后生存率为(65±13)%。

【治疗经验与解析】

1. 基因重组凝血因子制剂,不仅凝血因子含量高,而且可防止 HIV 感染和病

毒性肝炎等血源性传播性疾病的发生。但其价格较贵，条件允许的情况下应尽可能首选基因工程生产的凝血因子制剂，其次为纯化的人凝血因子Ⅷ、因子Ⅸ浓缩制剂。

2. 如有血尿，应嘱患儿大量饮水，禁用抗纤溶药物。血友病患儿禁用抗凝药物和可影响血小板功能的药物。替代治疗应强调尽可能早期进行，以减少出血引起的并发症和后遗症。

3. 有关节积血、疼痛剧烈者可短期使用糖皮质激素和止痛剂。一般不主张抽取关节积血，但对于关节肿胀、疼痛明显者，可在补充因子Ⅷ或因子Ⅸ、局部严格消毒条件下进行关节抽吸术，以降低压力，缓解疼痛，同时有助于减轻积血对关节软骨和骨质的破坏。

4. 本病忌作肌内注射，必要的预防接种可用小针头进行皮内或皮下注射，接种后进行局部包扎按压，但不宜揉摸，观察 24 小时。

5. 凝血因子抑制物的产生与患者的遗传因素有关，重型患者、3～7 岁患者易产生。长期规律性预防治疗，不仅不会增加抑制物产生的风险，反而可减少抑制物的产生，对患者有保护作用，这是由于持续大量抗原诱导的免疫耐受现象。猪Ⅷ因子浓缩物与浓缩人的凝血因子Ⅷ的抗原性不同，抗凝血因子Ⅷ抗体不阻断猪Ⅷ因子的作用，可以换用猪Ⅷ因子。使用其他凝血因子制品治疗有凝血因子抑制物的患者，如血友病 A 应用 PCC(不含 FⅧ，含有Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ)，血友病 A 或 B 应用 rhFⅦa，PCC 或 rhFⅦa 在体内可以不通过 FⅧ或 FⅨ，而通过外源途径直接活化 FⅩ，从而达到止血目的。在无凝血因子抑制物的血友病 A 或 B，应用 rhFⅦa 治疗也有止血效果。应用 PCC 治疗血友病 A 有效率 50%。有人应用大剂量免疫球蛋白以减少凝血因子抗体形成。也有应用血浆置换术和链球菌蛋白 A-琼脂糖柱亲和法，快速去除血浆中凝血因子Ⅷ抗体，但疗效短暂。

第十节　弥散性血管内凝血

弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)是一种由多种原因引起的、发生于多种疾病过程中的获得性凝血亢进与继发性纤维蛋白溶解的病理生理现象。临床表现主要有出血、栓塞症状、休克或低血压、微血管病性溶血性贫血。根据临床表现可分为：① 急性型：起病急骤，可在数小时到 1～2 日发病，病情凶险，出血症状较严重。常见的儿科基础疾病包括各种感染与危重病症，如败血症、休克、中毒性菌痢、急性白血病、严重外伤、新生儿硬肿症、新生儿窒息、呼吸窘迫综合征、溶血尿毒综合征等；② 亚急性型：病情持续数日至数周，见于急性白血病、恶性肿瘤转移等；③ 慢性型：起病缓慢，病程较长，可持续数周至数月，临床表现以血栓栓塞为多见，常见的儿科基础疾病包括肿瘤、自身免疫性疾病、肾脏疾病、青紫型先天性心脏病、真性红细胞增多症等。根据病情进展可分为：① 非显性 DIC(non-overt DIC)：是 DIC 的代偿期，未出现明显出血症状，但有止血功能

障碍，包括急性型 DIC 的 DIC 前期（Pre-DIC），以及多数亚急性型、慢性型 DIC。② 显性 DIC（overt DIC）：是 DIC 的失代偿期，有出血、微循环衰竭或休克、多发性微血管栓塞、脏器功能不全的表现。

【诊断标准】　引自 2001 年国际血栓与止血学会（ISTH）的《弥散性血管内凝血诊断标准》。

（一）显性 DIC

1. 具有导致显性 DIC 的基础疾病，回答是者进入以下评分，回答无者不再进入以下评分。

2. 血小板计数＞100×10^9/L 为 0 分，＜100×10^9/L 为 1 分，＜50×10^9/L 为 2 分。

3. 纤维蛋白相关指标，即 D-二聚体或纤维蛋白降解产物（FDP），无增加为 0 分，中度增加为 2 分，显著增加为 3 分。

4. 凝血酶原时间（PT）延长＜3 秒为 0 分，3～6 秒为 1 分，＞6 秒为 2 分。

5. 纤维蛋白原水平＞1 g/L 为 0 分，＜1 g/L 为 1 分。

具备上述第 1 项后，每日进行上述评分，总分≥5 分为显性 DIC；＜5 分提示但不确定为非显性 DIC，继续每 1～2 日复评 1 次。

（二）非显性 DIC

1. 具有导致 DIC 的基础疾病，回答是者为 2 分，回答无者为 0 分。

2. 血小板计数＞100×10^9/L 为 0 分，＜100×10^9/L 为 1 分。每 1～2 日复评，稳定不变为 0 分，升高者减 1 分，继续降低者加 1 分。

3. 凝血酶原时间延长＜3 秒为 0 分，＞3 秒为 1 分。每 1～2 日复评，稳定不变为 0 分，继续延长者加 1 分，缩短者减 1 分。

4. 纤维蛋白相关指标，即 D-二聚体或 FDP，正常为 0 分，增加为 1 分。每 1～2日复评，稳定不变为 0 分，继续增加者加 1 分，下降者减 1 分。

5. 特异性指标，即抗凝血酶Ⅲ或蛋白 C 活性，正常者减 1 分，降低者加 1 分。

具备上述第 1 项后，每 1～2 日进行上述评分，总分≥5 分为非显性 DIC。

【治疗方案】

（一）一般治疗

1. 病因治疗　积极治疗原发病，解除病因后 DIC 可停止发展，甚至可自行痊愈。包括抗感染、抗过敏、抗癌治疗、纠正酸中毒等。

2. 改善微循环　可采用低分子右旋糖酐疏通微循环，首剂 10 ml/kg 静脉滴注，以后每次 5 ml/kg 静脉滴注，每 6 小时 1 次，全日量＜30 ml/kg。应用山莨菪碱、多巴胺、多巴酚丁胺、异丙肾上腺素等扩张小血管，参见“感染性休克”一节。

3. 糖皮质激素　如因治疗原发病需要，可在肝素化基础上慎用。

4. 中药治疗　应用川芎嗪、丹参、参附注射液、血府逐瘀汤治疗 DIC，有一定疗效。

（二）治疗原则　根据DIC不同病期采取不同的治疗方案：① 高凝血期：使用肝素及血小板凝聚抑制物如双嘧达莫、右旋糖酐、阿司匹林等；② 消耗性凝血期：使用肝素、补充凝血因子及血小板；③ 继发性纤溶期：使用肝素、补充凝血因子及血小板，应用抗纤溶药物。

（三）抗凝治疗

1. 抗血小板凝集：用于轻症或未显性DIC或高凝状态者。如双嘧达莫每日10 mg/kg，分次口服。阿司匹林每日10 mg/kg，分2～3次口服。用至血小板计数恢复正常后数日再停药。

2. 肝素的应用

(1) 适应证：① 处于高凝状态者；② 有明显栓塞症状者；③ 消耗性凝血期表现，凝血因子、血小板、纤维蛋白原进行性下降，出血逐渐加重，血压下降或休克者；④ 准备补充凝血因子（如输血、血浆）或应用抗纤溶药物，但未能确定促凝物质是否仍在血中发生作用时，可先应用肝素。

(2) 禁忌证：① 颅内或脊髓内出血、消化道溃疡出血、肺结核空洞出血；② 伴有血管损伤或新鲜创面的患儿；③ DIC晚期以继发性纤溶为主者；④ 原有重度出血症如血友病等；⑤ 严重肝脏疾病。

(3) 用法用量：① 小剂量肝素疗法：每次30～60 U/kg(1 mg＝125 U)，每隔12小时皮下注射1次。此法较简便安全，无需做凝血检查监测。② 微量肝素疗法：每次5～10 U/kg，每隔6～12小时皮下注射1次。用于未显性DIC或高凝状态者。③ 低分子肝素：即凯瑞肝素钙、依诺肝素（克赛）或那屈肝素钙（速碧林），为肝素一片段，抗因子Ⅹa活性高于肝素，应用时无需做凝血检查监测。每日50～100 AⅩa IU/kg，分2次，每12小时1次皮下注射。④ 传统剂量方法：肝素每次60～125 U/kg，溶于10%葡萄糖液或生理盐水50～100 ml中约于1小时内静脉滴完，每4～6小时1次，或以每小时15 U/kg速度连续静脉滴注4小时，并以试管法凝血时间为监测控制在20～30分钟为宜。上述疗法一般用药3～7日。使用中应密切观察疗效，如有出血加重，可用鱼精蛋白中和肝素，1 mg鱼精蛋白中和125 U肝素。除严重高凝外，不可静脉推注肝素。

(4) 停药指征：① 诱发DIC的原发病已控制或缓解；② 病情好转，出血停止，血压稳定；③ 凝血酶原时间（24小时内）及纤维蛋白原（1～3日内）恢复正常或接近正常。有条件可用纤维蛋白肽A、FDP及抗凝血酶-Ⅲ测定作为判断疗效的指标，更为准确。

(5) 疗效不佳原因：① 原发病不能解除；② 脏器栓塞过久，致成不可逆转损害；③ 肝素用于纤溶亢进期；④ 血中抗凝血酶-Ⅲ含量过低或血小板因子Ⅳ过多，肝素不能发挥作用；⑤ 酸中毒纠正不满意。

3. 其他抗凝剂　① 甲磺酸胍己苯酯及MD-805：对肝素无效者亦有较好疗效。② 抗凝血酶-Ⅲ：血浆抗凝血酶-Ⅲ＜50%时应予补充，每次1 U/kg，每小时1

次，使其在100%左右，直至病因去除，病情好转。③ 蛋白C浓缩剂。④ 促纤溶剂：栓塞症状明显及严重休克伴DIC者，可用尿激酶或链激酶促使血栓溶解。

（四）后期治疗

1. 抗纤溶剂　早期DIC禁用。应用于继发性纤溶期的晚期出血，在肝素化基础上可用6-氨基己酸、对羧基苄胺、氨甲环酸（止血环酸）、抑肽酶等。氨甲环酸每次10 mg/kg静脉滴注，或6-氨基己酸每次50～100 mg/kg，缓慢静脉推注或稀释后静脉滴注。

2. 补充凝血因子　如DIC过程停止（血浆抗凝血酶-Ⅲ正常）或在肝素化后仍持续出血，可输新鲜血、新鲜冰冻血浆或凝血酶原复合物。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　① 观察原发疾病是否已控制：观察出血情况是否好转，如有心率增快、血压下降、面色苍白则提示有大量出血。监测血小板计数、试管法凝血时间、凝血酶原时间（PT）、凝血酶时间（TT）、活化部分凝血活酶时间（APTT）、纤维蛋白原、FDP等，有条件可测定纤维蛋白肽A、抗凝血酶-Ⅲ、3P试验等实验室指标。观察重要脏器功能（如心、肝、肾、脑等）是否恢复正常。② 注意药物不良反应：肝素过量使出血加重，用硫酸鱼精蛋白中和；血液制品有传播病毒性疾病的可能；糖皮质激素治疗某些DIC原发病（如结缔组织病、溶血反应等）时，易并发感染、水钠潴留、高血压等。

2. 预后　DIC的预后主要取决于原发疾病是否被控制、DIC的类型、严重程度以及阶段、脏器受累多少及严重程度。若原发疾病未能控制、DIC起病急、出血严重，或已处于继发性纤溶期，脏器受累多且重，特别有肝、肾、脑受累者预后差。

3. 疗效标准

（1）痊愈：① 出血、休克、脏器功能不全等DIC表现消失；② 低血压及皮下瘀斑等体征消失；③ 血小板计数、纤维蛋白原含量以及其他凝血功能和FDP等检测结果全部恢复正常。

（2）显效：以上3项指标中达到2项。

（3）进步：以上3项指标中只达到1项。

（4）无效：经治疗，DIC症状和实验室检查结果无好转或病情恶化甚至死亡。

【治疗经验与解析】

1. DIC治疗的关键首先要去除或控制病因，如是败血症所致必须使用敏感的抗生素控制感染，同时进行抗凝治疗，以阻断血管内凝血的发展。在全身炎症反应综合征（SIRS）患儿，应用微量肝素疗法早期干预，可缩短危重患儿SIRS持续时间，降低多脏器功能不全、DIC的发生率及病死率。

2. 目前对肝素的使用有4点趋向：① 趋向于早期应用。在早期出现血小板进行性下降、D-二聚体阳性、TT或PT或APTT缩短即开始应用。② 趋向于超小剂量。肝素是通过抗凝血酶Ⅲ而起抗凝作用，超小剂量肝素即可发挥作用；肝

素-抗凝血酶Ⅲ复合物再作用于因子Ⅹa。而中和因子Ⅹa比中和凝血酶所需肝素少70倍。超小剂量肝素不引起出血并发症。③ 趋向于皮下注射。吸收缓慢均匀，并可维持较低的有效浓度，不需监测凝血时间，不引起抗凝血酶Ⅲ减少。④ 趋向于个体化。

3. 在DIC病因未去除之前，补充凝血因子会使DIC恶化。需用时可同时使用小剂量肝素抗凝，一般在200 ml全血或血浆中加入肝素10～20 mg。

4. DIC后期血小板大量消耗，此时不宜用抗血小板功能药物，以免增加出血的严重性。抗纤溶药物一般只用于DIC的继发性纤溶期，而且必须在使用肝素治疗的基础上应用，否则可使DIC恶化，引起肾衰竭。

（吴升华　陈筱青）

第十一节　急性淋巴细胞白血病

急性淋巴细胞白血病(acute lymphocytic leukemia，ALL)简称急淋，是与病毒因素、理化因素、遗传素质等多种因素有关，而发生了造血干细胞在分化为淋巴细胞的过程中某一阶段发生分化阻滞、恶性增殖并抑制正常造血，广泛浸润肝、脾、淋巴结等其他组织与器官所致的造血系统恶性增生性疾病。白血病在小儿恶性肿瘤性疾病中占首位。小儿白血病中97%为急性白血病，慢性白血病仅占3%～5%。急性白血病可分急性淋巴细胞白血病与急性髓细胞白血病，其中急性淋巴细胞白血病占70%～85%，急性髓细胞白血病占15%～30%。本病男性发病高于女性，以学龄前期与学龄期为多见。

【诊断标准】 引自2006年中华医学会儿科学会血液学组《儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议》。

（一）诊断依据

1. 临床症状体征　有发热、苍白、乏力、出血、骨关节疼痛，有肝、脾、淋巴结肿大等浸润灶表现。

2. 血象改变　血红蛋白及红细胞计数降低，血小板减少，白细胞计数增高、正常或降低，分类可发现或未见不等数量的原始、幼稚淋巴细胞。

3. 骨髓形态学改变　是确诊本病的主要依据。骨髓涂片中有核细胞大多呈明显增生或极度增生，仅少数呈增生低下，均以淋巴细胞增生为主，原始＋幼稚淋巴细胞必须≥30%才可确诊为ALL。除了对骨髓涂片做瑞氏染色分类计数并观察细胞形态改变外，还应做过氧化酶、糖原、非特异性酯酶和酯酶氟化钠抑制试验等细胞化学染色检查，以进一步确定异常细胞性质并与其他类型的白血病鉴别。

（二）分型诊断

1. 细胞形态学分型　分为L_1型(小细胞为主)、L_2型(大细胞为主，大小不一致)、L_3型(大细胞为主，大小一致)。L_1型预后好，但L_1、L_2型之间无明显预后差

异。L_3型预后差。

2. 免疫学分型

(1) T细胞型(T－ALL)：具有阳性的T淋巴细胞标志，如CD1、CD2、CyCD3、CD4、CD5、CD7、CD8以及TdT等。

(2) B细胞型(B－ALL)：分为3个亚型：① 早期前B细胞型(early Pre B－ALL)：CD79a、CD19和(或)CyCD22、CD10及HLA－DR阳性，SmIg、CyIg阴性。② 前B细胞型(Pre B－ALL)：CyIg阳性，SmIg阴性，其他B系标志CD79a、CD19、CD20、CD10、CyCD22及HLA－DR常为阳性。③ 成熟B细胞型(B－ALL)：SmIg阳性，其他B系标志CD79a、CD19、CD22、CD10、CD20以及HLA－DR常为阳性。

(3) 伴有髓系标志的ALL(My^+－ALL)：具有淋巴系的形态学特征表现，以淋巴系特异的抗原标志表达为主，但伴有个别、次要的髓系特征的抗原标志(CD13、CD33或CD14等)。

3. 细胞遗传学改变

(1) 染色体数量改变：有≤45条染色体的低二倍体和≥47条染色体的高二倍体。

(2) 染色体核型改变：对ALL预后有利的核型异常有t(12;21)/AML1－TEL(ETV6－CBFA2)融合基因；对ALL预后不利的核型异常有t(9;22)/BCR－ABL融合基因；t(4;11)/MLL－AF4融合基因及其他MLL基因重排。

（三）临床危险度分型

1. 高度危险型(高危ALL，HR－ALL)　具备以下1项或多项危险因素。

(1) 年龄<12个月的婴儿白血病。

(2) 诊断时外周血白细胞计数$\geq 100\times 10^9/L$。

(3) 染色体核型为t(9;22)，有BCR－ABL融合基因；t(4;11)，有MLL－AF4融合基因。

(4) 早期治疗反应不佳者[泼尼松每日60 mg/m^2口服7日，第8日外周血幼稚淋巴细胞$\geq 1\times 10^9/L$，和(或)标准方案联合化疗，包括泼尼松诱导试验，第19日骨髓幼稚淋巴细胞>5%]。

(5) 初治诱导缓解治疗失败(标准诱导方案联合化疗6周未获完全缓解)。

2. 中度危险型(中危ALL，MR－ALL)　具备以下1项或多项危险因素。

(1) 年龄≥10岁。

(2) 诊断时外周血白细胞计数$\geq 50\times 10^9/L$。

(3) 诊断时已发生中枢神经系统白血病和(或)睾丸白血病者。

(4) 免疫表型为T细胞白血病。

(5) 染色体数目为<45的低二倍体，或t(12;21)、t(9;22)核型以外的其他异常染色体核型，或t(4;11)外的其他MLL基因重排。

3. 低度危险型(低危ALL，SR－ALL)　不具备上述任何一项危险因素。

（四）中枢神经系统白血病诊断标准

1. 中枢神经系统白血病表现　① 诊断时或治疗过程中脑脊液中白细胞计数 $\geqslant 5\times10^6$/L。② 同时在脑脊液沉淀制片标本中有形态学可确定的原、幼淋巴细胞。③ 有或无中枢神经系统症状或体征。

2. 能排除其他原因引起的中枢神经系统病变。

（五）睾丸白血病诊断标准

1. 睾丸单侧或双侧肿大，质地变硬或呈结节状缺乏弹性感，透光试验阴性。

2. 超声波检查可发现睾丸非均质性浸润灶。

3. 活组织检查可见白血病细胞浸润。

【治疗方案】　引自2006年中华医学会儿科学会血液学组《儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议》。

（一）治疗原则

1. 按不同危险度分型选方案，采用早期连续适度化疗和分阶段长期规范治疗的方针。

2. 治疗程序依次是诱导缓解治疗、巩固治疗、髓外白血病预防治疗、早期强化治疗、维持治疗和维持治疗期间的强化治疗。

（二）HR－ALL化疗

1. 诱导缓解治疗

(1) VDLP方案：治疗4周。在第8、15、22、29日每日1次静脉推注长春新碱(VCR)，每次1.5 mg/m^2（每次最大量<2 mg/m^2）。在第8～10日，每日1次共3次应用柔红霉素(DNR)，每次30 mg/m^2，用5%葡萄糖溶液100 ml稀释后快速静脉滴注(30分钟)。在第11～29日内，隔日1次共10次静脉滴注或肌内注射左旋门冬酰胺酶(L－Asp)，每次6 000～10 000 U/m^2。第1～7日口服泼尼松(Pred)，每日60 mg/m^{2}分3次口服，此为泼尼松早期治疗试验，第8～28日每日口服泼尼松40 mg/m^2，第29日起每2日减半量，1周内减停。

(2) 说明：① 对于高白细胞血症（白细胞$\geqslant 100\times10^9$/L）者，用戊羟脲（羟基脲）每日20～30 mg/kg口服，至白细胞$<50\times10^9$/L再开始化疗。对伴有肺部低氧和（或）脑部症状者，有条件的单位应做血浆置换以去除高白细胞，预防细胞溶解综合征，并服用别嘌呤醇，每日200～300 mg/kg，预防高尿酸血症，充分水化和碱化尿液。DNR推迟到白细胞$<50\times10^9$/L时开始用，连用3日。② 于诱导缓解化疗的第19日必须复查骨髓涂片，可能出现3种不同的结果：M_1：骨髓明显抑制，原始淋巴细胞＋幼稚淋巴细胞<5%；M_2：骨髓呈不同程度抑制，原始淋巴细胞＋幼稚淋巴细胞5%～25%；M_3：骨髓不抑制，原始淋巴细胞＋幼稚淋巴细胞>25%。M_1者提示疗效和预后良好；M_2者提示疗效较差，即改用CAM方案，用法见下述；M_3者或不缓解者提示无效，属难治性白细胞，必须及时改换更为强烈的化疗

方案，如 DAEL 方案，用法见下述。

(3) DAEL 方案：在第 1～6 日用地塞米松(Dex)，每日 20 mg/m^2，分 3 次口服或 1 次静脉推注。在第 1～3 日用阿糖胞苷(Ara－C)，每次 2 g/m^2，每 12 小时 1 次，静脉滴注 3 小时，共 5 次。在第 3～5 日用依托泊苷(VP16)，每次 100 mg/m^2，每 12 小时 1 次，每次静脉滴注 3 小时共 5 次。在第 6 日用 1 次 L－Asp，25 000 U/m^2 静脉滴注 4 小时。第 3 日 VP16 与 Ara－C 间隔 12 小时。

2. 巩固治疗　在诱导缓解治疗达到完全缓解(CR)时，尽早在诱导缓解治疗第 36±7 日开始用 CAM 方案：第 1 日用环磷酰胺(CTX)，1 000 mg/m^2 置于 0.9% 氯化钠 100 ml 中快速静脉滴注。在第 2～4 日静脉滴注阿糖胞苷(Ara－C)，每次 1 g/m^2，每 12 小时 1 次共 6 次；或在第 2～3 日静脉滴注 Ara－C，每次 2 g/m^2，每 12 小时 1 次共 4 次。在第 1～7 日用 6－巯基嘌呤(6－MP)，每日 50 mg/m^2，晚间 1 次口服。

3. 髓外白血病预防性治疗

(1) 三联药物鞘内注射(三联鞘注，IT)：于诱导缓解治疗的第 3 日起仅用甲氨蝶呤(MTX)＋Dex。此后第 8、15、22、29 日用 3 种药物进行鞘内注射，诱导缓解治疗期间共 5 次，早期强化治疗末用 1 次。三联鞘注药物剂量见表 10－3，MTX 和 Ara－C 制剂均需有合适的冲配浓度，太浓时易引起化学性鞘膜炎。大剂量甲氨蝶呤(HD－MTX)＋亚叶酸钙(CF)疗法后每 8 周 1 次三联鞘注，共 22 次。

表 10－3　不同年龄三联鞘注的药物剂量

年龄(月)	MTX	Ara－C	Dex
＜12	5.0 mg/3 ml	12 mg/3 ml	2 mg
12～24	7.5 mg/4 ml	15 mg/4 ml	2 mg
25～35	10.0 mg/6 ml	25 mg/4 ml	5 mg
≥36	12.5 mg/8 ml	35 mg/4 ml	5 mg

(2) HD－MTX＋CF 疗法：① 起始时间：于巩固治疗休息 1～3 周后，视血象恢复情况，待中性粒细胞＞1.5×10^9/L，白细胞≥3×10^9/L，肝肾功能无异常时尽早开始。② 疗程：每 10 日 1 个疗程，共 3 个疗程。未做颅脑放疗者此后每 3 个月重复 1 个疗程，重复 3 次，总共 6 个疗程。③ 用法：每疗程应用 MTX 5 g/m^2(无监测 MTX 血浓度条件的医院可用 3 g/m^2)，将总量的 1/6 量(＜500 mg)作为突击量，在 30 分钟内快速静脉滴注，余量于 24 小时内均匀滴注。在突击量滴注完后 0.5～2 小时内做三联鞘内注射 1 次。在开始滴注 MTX 36 小时后用 CF 解救，防止 MTX 对正常组织的不良反应，剂量为每次 15 mg/m^2，每隔 6 小时 1 次，首剂静脉注射，以后口服或肌内注射，共 6～8 次。④ 水化、碱化与 6－MP：在 HD－MTX 治疗前、后 3 日口服碳酸氢钠每次 1.0 g，每日 3 次，并在治疗当日静脉滴注 5% 碳酸氢钠 5 ml/kg，使尿 pH≥7。接受 HD－MTX 治疗当日及后 3 日需水化治疗，每

日静脉滴注葡萄糖液 4 000 ml/m²。在 HD－MTX＋CF 治疗时每晚顿服 6－MP，每日 50 mg/m²，共 7 日。⑤ MTX 血浓度监测：应用 MTX 5 g/m² 的医院，须在应用 MTX 后第 42 小时检测 MTX 血浓度，如＜0.1 μmol/L 不需 CF 解救；如为 0.1～1 μmol/L 需 CF 解救，每次 15 mg/m² 如上述；如为 1～2 μmol/L 时 CF 剂量为每次 30 mg/m²，2～3 μmol/L 时 CF 剂量为每次 45 mg/m²，3～4 μmol/L 时 CF 剂量为每次 60 mg/m²，均为每 6 小时 1 次，共 4 次。

（3）颅脑放疗：适用于 4 岁以上患儿，凡诊断时白细胞计数≥100×10⁹/L 的 T－ALL，诊断时有中枢神经系统白血病者，在完成 HD－MTX＋CF 共 4 个疗程后，于完全缓解后 5～6 个月后进行。因种种原因不宜做 HD－MTX＋CF 治疗者也可做颅脑放疗。总剂量 12Gy，分 15 次于 3 周内完成。同时每周三联鞘注 1 次。放疗第 3 周用 VDex 方案，第 1 日静脉推注 VCR，1.5 mg/m²；第 1～7 日每日口服 Dex，每日 8 mg/m²。

4. 早期强化治疗

（1）VDLDex 方案：在第 1、8 日应用 VCR、DNR，剂量和用法同诱导治疗方案。在第 1～15 日内，隔日 1 次共 8 次应用 L－Asp，每次 6 000～10 000 U/m² 静脉滴注或肌内注射；第 1～14 日口服 Dex，每日 6 mg/m²，第 3 周减停。休疗 1～2 周，待血象恢复、肝肾功能无异常后，接用 VP16＋Ara－C 方案 3 次，剂量和用法见下述。

（2）VP16 或替尼泊苷（VM26）＋Ara－C 方案：第 1、4、8 日用 VP16 或 VM26，每日 200 mg/m²，静脉滴注 3 小时；每日均接着应用 Ara－C，每日 300 mg/m² 静脉滴注。每日先用 VP16 或 VM26，后接 Ara－C。

5. 维持及加强治疗

（1）维持治疗：应用 6－MP＋MTX。第 1～21 日，每日睡前顿服 6－MP，每日 75 mg/m²；MTX 每次 20 mg/m²，每周 1 次肌内注射，连用 3 周。接着应用 VDex 方案 1 周，方法如上述。如此反复序贯用药，遇强化治疗时暂停。在 6－MP＋MTX 应用 3 周末，白细胞计数保持 3×10⁹/L 左右，中性粒细胞计数保持（1.0～1.5）×10⁹/L。根据白细胞计数、中性粒细胞计数、肝功能状况，调整 6－MP 和 MTX 剂量。

（2）加强治疗：应用 COADex 方案。自维持治疗起，每年第 3、第 9 个月各用 1 个疗程。第 1 日静脉滴注 CTX 和静脉推注 VCR，CTX 剂量为 600 mg/m²，VCR 为 1.5 g/m²。第 1～5 日应用 Ara－C，每日 100 mg/m²，每日分 2 次，每 12 小时 1 次皮下或肌内注射。第 1～7 日口服地塞米松，每日 6 mg/m²。

（3）加强强化治疗：维持治疗期每年第 6 个月用 VDLDex，用法同早期强化治疗。每年第 12 个月用 VP16 或 VM26＋Ara－C 方案 1 个疗程，用法同早期强化治疗。

（4）HD－MTX＋CF 疗法：未做颅脑放疗者，在连续 3 个疗程 HD－MTX＋CF 治疗后 3 个月重复进行 HD－MTX＋CF，每 3 个月 1 个疗程，重复 3 个疗程。

总共 6 个疗程。此后，每 8 周三联鞘注 1 次，共 22 次。做过颅脑放疗者，不能再做 HD-MTX 治疗，只能采用三联鞘注，每 8 周 1 次，直至终止治疗。

6. 总疗程　女孩 2.5 年，男孩 3.0 年。

7. 异基因造血干细胞移植　目前化疗可治愈 70%～80% ALL 患儿，故大多数患儿不需在复发前做移植。有 t(9;22)/BCR-ABL 融合基因、t(4;11)/MLL-AF4 融合基因者，完全缓解后在有条件的情况下做异基因造血干细胞移植。骨髓复发的患者，尤其是较早复发的，如再用化疗医治，预后不良，移植是较有效的治疗方法。晚期骨髓复发（诊断后>36 个月）或髓外复发者多先以化疗治疗，因化疗与移植疗效相当。

（三）MR-ALL 化疗

1. 诱导缓解治疗　方案同 HR-ALL 的 VDLP 方案，但 L-Asp 减为 8 次。

2. 巩固治疗　CAM 方案。第 1 日用 CTX，1 000 mg/m² 置于 0.9%氯化钠 100 ml 中快速静脉滴注。在第 1～3 日静脉滴注 Ara-C，每次 1 g/m²，每 12 小时 1 次共 6 次。在第 1～7 日用 6-MP，每日 50 mg/m²，晚间 1 次口服。

3. 髓外白血病预防　三联鞘注及 HD-MTX+CF 疗法同 HR-ALL，HD-MTX+CF 每 3 个月 1 个疗程，共用 2 个疗程。完成 HD-MTX+CF 治疗共 5 个疗程后，每 8 周 1 次三联鞘注，共 20 次。

4. 早期强化治疗　① VDLDex 方案：除了 L-Asp 减为 6 次外，其余同 HR-ALL。② DVL+IDAra-C 方案：VDLDex 方案后接 DVL+中剂量 Ara-C 方案，8 日为 1 个疗程。第 1～8 日每日 3 次口服 Dex，每日 8 mg/m²；第 1、8 日静脉推注 VCR，每次 1.5 mg/m²（最大量<2 mg）；第 4、5 日应用 L-Asp，每次 6 000～10 000 U/m²，每日静脉滴注 3～4 小时；第 1～3 日应用 Ara-C，每次 1 g/m²，每 12 小时 1 次，共 6 次，每次静脉滴注 3 小时。

5. 维持及加强治疗

(1) 维持治疗：6-MP+MTX 及 VDex 序贯维持用药，用法及剂量同 HR-ALL。

(2) 加强强化治疗：维持治疗期间每年强化 1 次，第 1、3 年末选用 VDLDex。第 2 年末选用 DVL+IDAra-C 方案。

(3) HD-MTX+CF 疗法：同 HR-ALL，但比 HR-ALL 减少 1 个疗程 HD-MTX+CF，共用 5 个疗程。

6. 总疗程　女孩 2.5 年，男孩 3 年。

（四）LR-ALL 化疗

1. 诱导缓解治疗　同 HR-ALL 的 VDLP 方案，但 DNR 减为 2 次，在第 8、9 日应用；从第 10 日应用 L-Asp，并减为 6 次。

2. 巩固治疗　CAM 方案同 MR-ALL。

3. 髓外白血病预防　在诱导缓解治疗期间，三联鞘注进行 4 次。HD-MTX

+CF 疗法中，MTX 剂量为 3 g/m²，总疗程减少 2 次，为 4 次。HD-MTX+CF 疗法后三联鞘注每 8 周 1 次，共 18 次。

4. 早期强化治疗　① VDLDex 方案：同 MR-ALL。② DVL+IDAra-C 方案：同 MR-ALL。

5. 维持及加强治疗

(1) 维持治疗：6-MP+MTX 及 VDex 序贯维持用药，用法及剂量同HR-ALL。

(2) 加强强化治疗：维持治疗起 12 个月用 VDLDex，用法同早期强化治疗。强化治疗 1 次。

(3) HD-MTX+CF 疗法：同 HR-ALL，但比 HR-ALL 减少 1 个疗程 HD-MTX+CF，共用 5 个疗程。

6. 总疗程　女孩 2.0 年，男孩 2.5 年。

（五）成熟 B-ALL 化疗　按Ⅳ期 B 细胞型非霍奇金淋巴瘤方案治疗，参见"非霍奇金淋巴瘤"一节。

（六）初诊时中枢神经系统白血病治疗　三联鞘注在诱导缓解治疗期间用 8 次。第 1 周 3 次，第 2、3 周各 2 次，第 4 周 1 次。一般在三联鞘注 2～3 次后脑脊液正常。然后在完成早期强化治疗后（诱导、巩固、髓外白血病防治和早期强化后，第 6 个月）做颅脑放疗 18 Gy。之后不再做 HD-MTX+CF 治疗，但三联鞘注必须每 8 周 1 次，直至终止治疗。完全缓解后发生中枢神经系统白血病复发的患儿也可按这一方法治疗，但在完成三联鞘注第 5 次后，必须用 VDLDex 和 VM26+Ara-C 各 1 个疗程做全身强化治疗，并继续完成总共 8 次的三联鞘注。颅脑放疗紧接全身强化治疗之后。此后三联鞘注每 8 周 1 次，直至终止治疗。

（七）初诊时睾丸白血病治疗　双侧睾丸白血病做双侧睾丸放疗，总剂量 24～30 Gy。单侧睾丸白血病也可做双侧睾丸放疗或病侧睾丸切除，另一侧做睾丸活检，若阳性则再做放疗。同时继续进行巩固、髓外白血病防治和早期强化治疗。完全缓解后发生睾丸白血病的患儿，先做上述睾丸白血病治疗，紧接着 VDLDex和 HD-MTX+CF 方案各 1 个疗程。

（八）支持治疗及防治感染

1. 支持治疗　化疗过程中，患儿食欲不振、呕吐、饮食极少时要注意补液和静脉营养，维持水、电解质及酸碱平衡。有肝功能损害时加用护肝药物。大剂量 MTX、Ara-C 可引起剧烈呕吐，可在应用前静脉推注止吐药，如昂丹司琼（枢复宁），5 mg/m²；或盐酸托烷司琼（欧必亭），200 μg/kg。

2. 防治感染　在治疗过程中，要加强营养，要注意口腔卫生、皮肤护理及肛周清洁卫生。在化疗阶段，保护性环境隔离。适当应用抗生素预防细菌感染，对疑似结核病者需应用抗结核药物保护性治疗。有条件者可预防性应用大剂量免疫球蛋白输注。骨髓抑制时预防性应用复方磺胺甲噁唑，每日 25 mg/kg，每周连用

3日，预防卡氏囊虫肺炎。

3. 输注血液成分 强烈化疗期间如有：① 重度贫血：输注浓缩红细胞悬液，一般血红蛋白水平提高到 80 g/L 以上即可。② 血小板减少症：血小板 $<20\times10^9/L$，应输注血小板悬液。血小板减少也可皮下注射重组白介素-11（巨和粒，特尔康，迈格尔），在化疗结束后 24～48 小时应用，每次 25～50 μg/kg，每日 1 次皮下注射，连用 7～14 日。③ 粒细胞缺乏症：如中性粒细胞过早或长时间 $<1\times10^9/L$，则易发生严重感染，应延迟或暂停化疗。此阶段可静脉滴注大剂量免疫球蛋白、粒细胞集落刺激因子（G-CSF）或粒-单核细胞集落刺激因子（GM-CSF），每日 5 μg/kg，每日 1 次皮下注射，白细胞 $>4\times10^9/L$ 后停用。应用抗生素预防感染，输注粒细胞。

4. 预防高尿酸血症 在诱导化疗期充分水化及碱化尿液，如血白细胞 $>25\times10^9/L$，应同时服用别嘌醇每日 200～300 mg/m^2，共 7～10 日。

（九）化疗注意事项

1. 每 1 个疗程化疗完成后，一旦血象恢复，白细胞 $\geq3\times10^9/L$，中性粒细胞 $\geq1.5\times10^9/L$，肝肾功能无异常，须及时做下一阶段化疗。尽量缩短 2 个疗程之间的间隙时间（一般是 2～3 周）。

2. 在每 1 个化疗疗程中，一旦疗程未完成时出现白细胞下降，尤其是诱导缓解治疗过程中出现骨髓抑制时，不能轻易终止化疗，应该做积极支持治疗，同时继续完成化疗。一旦出现严重感染，可暂缓或暂时中断化疗，待积极控制感染后继续尽快完成化疗。

3. 维持化疗期间，尤其是维持化疗早期，应根据白细胞控制在 $3\times10^9/L$，中性粒细胞在 $(1\sim1.5)\times10^9/L$，及时调整 MTX 与 6-MP 剂量。如白细胞始终 $>4\times10^9/L$，不能下降者，易复发。如中性粒细胞过早或长时间 $<1\times10^9/L$，则易发生严重感染。

4. 遇严重出血时，及时止血，注意防治 DIC。血小板 $<2\times10^9/L$ 时输血小板悬液，以免发生致死性颅内出血。

5. 每 1 个疗程前后必须检查肝肾功能，异常者及时治疗。>10 岁患儿做 HD-MTX+CF 治疗前做肾图检查，以排除肾脏隐匿性分泌和排泄功能障碍。

6. 缓解后遇不明原因的白细胞和（或）血小板低下，并迟迟不能恢复，要警惕早期复发，应及时做骨髓检查，不能盲目等待和延长休疗时间。

7. 用 DNR 前后必须做心电图检查，注意维护心功能正常。须密切注意 DNR 累积量 $<300\ mg/m^2$，以避免不可逆性心肌损害。CTX 累积剂量 $<6.0\ g/m^2$，以免发生继发性肿瘤和影响生育功能。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容

（1）住院治疗期间每日观察并记录症状与体征的变化，如体温、肝脾大、淋巴

结肿大的改变。每2～3日查1次血常规。诱导缓解治疗过程中，按期做骨髓涂片检查，了解病情变化，判断对现治疗的反应。记录成分输血的种类及次数。完全缓解者，有条件者做微小残留病变检测。

（2）化疗结束后长期随诊，定期进行血常规、血细胞涂片、骨髓检查，检查智力、生长发育情况检查，甲状腺激素、性激素水平检测。注意第二肿瘤发生。

（3）注意各种化疗药物的不良反应，密切观察，及时处理。详细记录化疗方案的用药时间、剂量，用药前后肝肾功能、心电图、血常规的变化。应用柔红霉素时注意心脏毒性；用门冬酰胺酶时注意急性胰腺炎，每次用药前后查尿糖、尿淀粉酶，每周查血淀粉酶。

2. 疗效标准

（1）完全缓解（CR）：① 临床无贫血出血、感染及白血病细胞浸润表现；② 血象血红蛋白>90 g/L，白细胞正常或减低，分类无幼稚细胞，中性粒细胞绝对值≥1.5×10^9/L，血小板>100×10^9/L；③ 骨髓象原始淋巴细胞+幼稚淋巴细胞<5%，红细胞系统及巨核细胞系统正常。

（2）部分缓解（PR）：上述临床、血象及骨髓象3项中有1～2项未达到CR标准，骨髓象中原始淋巴细胞+幼稚淋巴细胞5%～20%。

（3）未缓解（NR）：上述临床、血象及骨髓象3项均未达到CR标准，骨髓象中原始淋巴细胞+幼稚淋巴细胞>20%，其中包括无效者。

（4）白血病复发：有下列三者之一者称为复发：① 骨髓原始淋巴细胞+幼稚淋巴细胞5%～20%，经过有效抗白血病治疗1个疗程仍未能达到骨髓完全缓解标准者。② 骨髓原始淋巴细胞+幼稚淋巴细胞>20%者。③ 骨髓外白血细胞浸润者。

用临床形态学标准判断的CR可称为血液学完全缓解。目前形态学的CR的标准已不能满足临床的需要，近年来已采用流式细胞仪检测白血病细胞、PCR、分子生物学等方法检测基因重排来发现微小残留病。如未发现白血病细胞称为分子生物学完全缓解，用染色体标准则称为细胞遗传学缓解，用免疫学表型方法即为免疫学缓解。

3. 预后　急性淋巴细胞性白血病小儿在诱导缓解治疗后，基本上能完全缓解，骨髓中原幼细胞达到5%以下，贫血纠正，肝、脾、淋巴结缩小。正规治疗后5年无病生存率达到70%～80%。MR - ALL、LR - ALL长期存活率为70%～85%，HR - ALL为40%～50%。

【治疗经验与解析】

1. 当ALL患儿外周血白细胞数>100×10^9/L，易出现白细胞淤滞症，化疗24～72小时内可出现细胞溶解综合征。白细胞淤滞症是由于白细胞淤滞、堵塞微血管，造成组织缺氧。肺部受累时可出现气促、呼吸困难，血氧分压降低，甚至肺出血；脑部受累可出现头痛、神志淡漠、嗜睡、晕厥、昏迷、颅内出血等；肾脏受累可出现肾衰竭。在化疗前先用羟基脲，白细胞数<50×10^9/L再化疗。当红细胞比

积>30%时，原则上不应输血，以免提高血液黏滞度加重淤滞。细胞溶解综合征是由于大量白血病细胞死亡分解，黄嘌呤、次黄嘌呤、尿酸盐堵塞肾小管，导致少尿、无尿。预防措施包括充分水化、碱化，应用别嘌呤醇。如已经发生，则应用呋塞米，必要时血液透析。

2. 小儿白血病是一个异质性很大的恶性疾病，患者对药物的疗效反应不一，对药物毒性的耐受性也不同。因此，化疗的方案、药物疗程、两次化疗的间隔时间、剂量均应个体化。过强的化疗方案可导致患者因不良反应而死亡，过弱的化疗方案可使患者取得完全缓解所需的时间延长，导致耐药克隆的发生。须在长期治疗中力争探索最佳剂量，既获理想疗效、减少复发，又能尽量降低不良反应。每种药物均有一剂量范围，如 L－Asp 用量为 6 000～10 000 U/m^2。在开始治疗时可选用中等剂量，如患儿对泼尼松治疗试验反应良好，则化疗剂量可偏小。治疗中密切观察药物不良反应，为以后用此药提供参考剂量。许多患儿并未死于白血病本身，而是死于 L－Asp 应用后的急性胰腺炎，死于强烈化疗后中性粒细胞缺乏导致的全身严重感染。因此，应强调化疗剂量的个体化。

3. 骨髓复发是白血病治疗中的一个严峻问题，治疗失败大多与耐药克隆产生有关，后者又与原发病本身的特性以及不适当的治疗有关。临床上应仔细寻找复发原因，重新制订化疗方案，如有合适的供体可做异基因骨髓移植或者脐血干细胞移植。为了防止复发，对微小残留病(MRD)的监测与治疗也应列入当前白血病治疗措施中。

第十二节　急性髓细胞白血病

急性髓细胞白血病(acute myelocytic leukemia，AML)是与病毒因素、理化因素、遗传素质等多种因素有关，而发生了造血干细胞在分化为非淋巴细胞的过程中某一阶段发生分化阻滞、恶性增殖并抑制正常造血，广泛浸润肝、脾、淋巴结等其他组织与器官所致的造血系统恶性增生性疾病。

【诊断标准】　引自 2006 年中华医学会儿科学会血液学组《儿童急性髓细胞白血病诊疗建议》。

（一）诊断依据

1. 临床症状、体征　有发热、苍白、乏力、出血、骨关节疼痛及肝、脾、淋巴结肿大等浸润灶表现。

2. 血象改变　血红蛋白及红细胞计数降低，血小板减少，白细胞计数增高、正常或降低，分类可发现或未见数量不等的原始、幼稚粒(或幼稚单核)细胞。

3. 骨髓形态学改变　是确诊的主要依据。骨髓涂片中有核细胞大多呈明显增生或极度增生，仅少数呈增生低下，均以髓细胞增生为主，原始粒＋早幼粒(或原始单核＋幼稚单核)细胞必须≥20%才可确诊为 AML。红白血病(M_6)除上述

外尚有红系≥50%且伴形态异常；急性巨核细胞白血病(M_7)骨髓中原始巨核细胞≥30%。除了对骨髓涂片做瑞氏染色分类计数并观察细胞形态改变外，应该做过氧化酶、糖原、非特异性酯酶和酯酶氟化钠抑制试验等细胞化学染色检查，以进一步确定异常细胞性质并与ALL鉴别。

（二）分型诊断

1. 细胞形态学分型

(1) 原始粒细胞白血病未分化型(M_1)：骨髓中原始粒细胞≥90%，早幼粒细胞很少，中幼粒细胞以下阶段极少见，可见Auer小体。

(2) 原始粒细胞白血病部分分化型(M_2)：骨髓中原始粒细胞与早幼粒细胞＞50%，有中幼粒细胞、晚幼粒细胞、成熟粒细胞。① M_{2a}：骨髓中原始粒细胞≥30%，单核细胞＜20%，早幼粒细胞以下阶段＞10%。② M_{2b}：骨髓中核浆发育不平衡的中幼粒细胞＞30%。

(3) 颗粒增多的早幼粒细胞白血病(APL，M_3)：骨髓中颗粒增多的异常早幼粒细胞＞30%，胞核大小不一，胞浆中颗粒大小不一。① 粗粒型(M_{3a})：颗粒粗大，密集或融合。② 细颗粒型(M_{3b})：颗粒细小。

(4) 粒-单核细胞白血病(M_4)：分为4种类型：① M_{4a}：原始粒细胞及早幼粒细胞增生为主，原始单核细胞、幼稚单核细胞和单核细胞＞20%。② M_{4b}：原始单核细胞增生为主，原始粒细胞及早幼粒细胞＞20%。③ M_{4c}：原始细胞既有粒系又有单核系细胞特征＞30%。④ M_4E_0：除以上特征外，有嗜酸颗粒粗大而圆且着色深的嗜酸性粒细胞占5%～30%。

(5) 单核细胞白血病(M_5)：骨髓中以原始、幼稚单核细胞为主。① 未分化型(M_{5a})：原始单核细胞＞80%。② 部分分化型(M_{5b})：原始单核细胞＜80%，原始单核细胞和幼稚单核细胞＞30%。

(6) 红白血病(M_6)：骨髓中有核红细胞＞50%，以原始与早幼红细胞为主，常有巨幼变。原始粒细胞及幼稚粒细胞(或原始单核细胞及幼稚单核细胞)＞30%。如外周血片中幼稚红细胞及幼稚粒细胞(或幼稚单核细胞)＞5%，则骨髓中原始粒细胞及幼稚粒细胞(或原始单核细胞及幼稚单核细胞)＞20%。

(7) 急性巨核细胞白血病(M_7)：骨髓中原始巨核细胞＞30%，外周血中有原始巨核细胞。可分为未分化型与分化型。骨髓造血细胞少，往往"干抽"。

1998年国际血液病会议补充以下3型：

(1) M_0：原始细胞＞30%，形态学及组织化学分析不表现髓系分化特征，CD13、CD14、CD33标志至少一项阳性。淋巴系标志阴性。

(2) 急性未分化型白血病(AUL)：原始细胞缺乏任何的特异性标志，TdT也阴性。

(3) 急性杂合性白血病(HUL)：同时或先后表达淋巴系和粒系特异性标志，可分为3种类型：双标型、双系列型、转换型。

2. 免疫学表型 ① 髓系免疫标志：CD13、CD33、CD14、CD15、CDw65、CD45、MPO 等；② 红系免疫标志：CD71、血型糖蛋白；③ 巨核系免疫标志：CD41、CD42、CD62、CD61；④ 伴有淋巴系标志 AML(Ly^+ - AML)：常见的有 CD7、CD19 等。

3. 细胞遗传学改变

(1) 染色体数量改变：高二倍体(≥47)，低二倍体(≤45)，+21，-7，-8，-11等。

(2) 染色体核型改变：t(9;11)，MLL - AF9 融合基因(86%为 AML，其中 75%为 M_5)；t(11;19)，ENL - MLL 融合基因(可为 AML，也可为 ALL)；t(8;21)，AML - ETO 融合基因(M_{2b}的特异标记)；t(15;17)，PML - RARα 融合基因(APL 的特异标记)；t(11;17)，PML - PLZF 融合基因(APL 变异型特异标志)；inv16(多见于 M_4E_0)。

（三）临床危险度分型

1. 高度危险型(高危 AML，HR - AML) 存在下列危险因素中任何一项：① 诊断时年龄≤1 岁；② 诊断时白细胞计数≥100×10^9/L；③ 染色体核型- 7；④ 骨髓增生异常综合征- AML(MDS - AML)；⑤ 标准方案 1 个疗程不缓解。

2. 中度危险型(中危 AML，MR - AML) 非低度危险型，又不具备上述危险因素者。

3. 低度危险型(低危 AML，LR - AML) M_3、M_{2b}、M_4E_0及其他伴 inv16 者。

【治疗方案】 引自 2006 年中华医学会儿科学会血液学组《儿童急性髓细胞白血病诊疗建议》。

（一）基本治疗方案

1. DAE 方案 第 1～3 日用柔红霉素(DNR)，每日 40 mg/m^2 静脉滴注 30 分钟；第 1～7 日用阿糖胞苷(Ara - C)，每日 200 mg/m^2，分 2 次每 12 小时 1 次皮下注射；第 5～7 日用依托泊苷(VP16)，每日 100 mg/m^2 静脉滴注 3～4 小时。

2. HAD 方案 第 1～7 日用高三尖杉酯碱(HRT)，每日 3 mg/m^2 静脉滴注 2～3 小时；第 1～7 日用 Ara - C，每日 200 mg/m^2，分 2 次每 12 小时 1 次皮下注射；第 1～3 日用 DNR，每日 40 mg/m^2 静脉滴注 30 分钟。

3. HAE 方案 仅限于不宜用蒽环类药物(阿霉素、DNR 等)者。第 1～7 日用 HRT，每日 3 mg/m^2 静脉滴注 2～3 小时；第 1～7 日用 Ara - C，每日 200 mg/m^2，分 2 次每 12 小时 1 次皮下注射；第 1～3 日用 VP16，每日 100 mg/m^2 静脉滴注 3～4 小时。

4. IA 方案 第 1～3 日用去甲氧柔红霉素(IDA)，每日 10 mg/m^2 静脉滴注 30 分钟；第 1～7 日用 Ara - C，每日 200 mg/m^2，分 2 次每 12 小时 1 次皮下注射。

5. HA 方案 第 1～7 日用 HRT，每日 3 mg/m^2 静脉滴注 2～3 小时；第 1～7 日用 Ara - C，每日 200 mg/m^2，分 2 次每 12 小时 1 次皮下注射。

6. DA 方案 第 1～3 日用 DNR，每日 40 mg/m^2 静脉滴注 30 分钟；第 1～7

日用 Ara－C，每日 200 mg/m^2，分 2 次每 12 小时 1 次皮下注射。

7. EA 方案　第 1～3 日用 VP16，每日 100 mg/m^2 静脉滴注 3～4 小时；第 1～7 日用 Ara－C，每日 200 mg/m^2，分 2 次每 12 小时 1 次皮下注射。

8. CE 方案　第 1～5 日用环磷酰胺（CTX），每日 200 mg/m^2 静脉滴注 30 分钟；第 1～5 日用 VP16，每日 100 mg/m^2 静脉滴注 3～4 小时。

（二）诱导缓解治疗

1. MR－AML 及除 APL 以外的 LR－AML　首选 DAE 方案，次选 HAD 方案。

2. APL　选择以下任一方案：① 全反式维 A 酸（ATRA），在第 1～60 日每日 25～30 mg/m^2 口服，第 8～10 用 DNR，每日 40 mg/m^2 静脉滴注 30 分钟；第 8～14 日用 Ara－C，每日 100 mg/m^2，分 2 次每 12 小时 1 次皮下注射。② 在第 1～30 日每日 25～30 mg/m^2 口服 ATRA；在第 1～20 日用三氧化二砷（As_2O_3），每日 0.3～0.5 mg/kg 静脉滴注。

3. HR－AML　① IA 方案；② 无经济条件用 IA 方案者用 DAE 方案（缓解率较 IA 方案低）。

诱导化疗前白细胞计数≥100×10^9/L 者，在上述化疗前第 1～7 日用 HRT，每日 2 mg/m^2 静脉滴注；在第 1、8 日用长春新碱（VCR），每日 1.5 mg/m^2 静脉滴注。以减轻白血病细胞负荷，防止肿瘤细胞溶解综合征，直至白细胞＜50×10^9/L 时再进行 IA 方案或 DAE 方案。

4. 低增生性 AML　先在第 7～14 日用 HRT，每日 2 mg/m^2 静脉滴注；每周 1～2 日用 VCR，每日 1.5 mg/m^2 静脉滴注。待骨髓象、血象增生状态改善后再进入上述诱导缓解化疗。

（三）缓解后治疗

1. 巩固治疗　诱导缓解治疗后完全缓解者再用原方案 1 个疗程。APL 用 DAE 方案 1 个疗程。

2. 根治性缓解后治疗　完成巩固治疗后选择化疗或造血干细胞移植。

（1）化疗：按以下顺序进行化疗。① 中大剂量 Ara－C＋DNR（或 VP16）方案：第 1～2 日用 DNR，每日 40 mg/m^2 静脉滴注 30 分钟，或 VP16 每日 100 mg/m^2 静脉滴注 3～4 小时；第 1～3 日用 Ara－C，每次 2 g/m^2，每 12 小时 1 次静脉滴注 2～3 小时，或第 1～4 日用 Ara－C，每次 1 g/m^2，每 12 小时 1 次静脉滴注 2～3 小时。间歇 3～4 周，连做 3 个疗程。② HA 方案：2 个疗程。③ 中大剂量 Ara－C＋DNR（或 VP16）方案：1 个疗程。如果 Ara－C 剂量为 1 g/m^2 的中剂量治疗，则再进行 2 个疗程（共 6 个疗程）。疗程之间间歇是 3～4 周。总疗程 12～15 个月。

（2）异基因造血干细胞移植：应用指征：① HR－AML 第 1 次完全缓解后（CR1）；② 复发 AML 第 1 次完全缓解后（CR2）；③ 有优裕条件的 MR－AML，第 1 次完全缓解后（持续缓解 6 个月时）；④ APL 治疗 1 年后融合基因持续阳性者。

3. 骨髓抑制性维持治疗　只限于因经济条件原因不能进行上述治疗者。选用DA、HA、EA、CE方案中3个有效方案轮替应用，完全缓解后第1年每4周1个疗程，第2年每6周1个疗程，第3年每6～8周1个疗程，持续缓解3年终止治疗。

（四）中枢神经系统白血病防治

1. 预防性治疗　AML各形态亚型（除 M_4、M_5 外）在诱导治疗期进行1次三联鞘注，完全缓解后进行2次三联鞘注。M_4、M_5 患儿在诱导治疗期进行3～4次三联鞘注，完全缓解后每3个月1次三联鞘注，直至终止治疗。三联鞘注药物与剂量同ALL。

2. 治疗　同ALL。

（五）治疗中注意事项

1. 诱导缓解化疗中要用别嘌呤醇，在第1～14日每日10 mg/kg口服。

2. 诱导缓解化疗力争1个疗程达到完全缓解，1个疗程结束后24小时（第9日）复查骨髓象观察：① 若原始、幼稚细胞≥15%，可追加Ara-C静脉滴注3日，每日200 mg/m^2。② 若原始、幼稚细胞<15%，可应用粒细胞-单核细胞集落刺激因子。

3. 诱导缓解化疗1个疗程未达到完全缓解，应再进行下1个疗程争取达到完全缓解。

4. 必要时加强支持治疗，包括成分输血和大剂量免疫球蛋白静脉滴注，积极防治感染。

5. DNR总剂量必须≤300 mg/m^2。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容

(1) 住院治疗期间每日观察并记录症状与体征的变化，如体温、肝脾大、淋巴结肿大的改变。每2～3日查1次血常规。诱导缓解治疗过程中，按期做骨髓涂片检查，了解病情变化，判断对现治疗的反应。记录成分输血的种类及次数。完全缓解者，有条件者做微小残留病变检测。

(2) 化疗结束后长期随诊，定期进行血常规、血细胞涂片、骨髓检查，检查智力、生长发育情况，甲状腺激素、性激素水平检测。注意第二肿瘤发生。

(3) 注意各种化疗药物的不良反应，密切观察，及时处理。详细记录化疗方案的用药时间、剂量，用药前后肝肾功能、心电图、血常规的变化。应用柔红霉素时注意心脏毒性。应用全反式维A酸时，注意维A酸综合征、高白细胞综合征、高颅内压综合征、高组胺综合征，易发生头痛、呕吐、颅内压升高，可应用甘露醇治疗。应用三氧化二砷注意消化道反应、颜面和下肢水肿、关节肌肉酸痛、皮肤色素沉着、肝肾功能损害。

2. 疗效标准

(1) 完全缓解(CR):① 临床无贫血、出血、感染及白血病浸润所致的症状和体征。② 血象中血红蛋白≥90 g/L,中性粒细胞绝对值≥1.5×10^9/L,血小板≥100×10^9/L,分类中无幼稚细胞。③ 骨髓象中,原始粒细胞+早幼粒细胞(或原始单核细胞+幼稚单核细胞)<5%,红细胞及巨核细胞系正常。M_{2b}型:原始粒细胞+早幼粒细胞<5%,中幼粒细胞比例在正常范围。M_3型:原始粒细胞+早幼粒细胞≤5%。M_4型:原始粒细胞+早幼粒细胞+原始单核细胞及幼稚单核细胞≤5%。M_6型:原始粒细胞+早幼粒细胞≤5%,原始红细胞+幼稚红细胞以及红系细胞比例基本正常。M_7型:粒、红二系比例正常,原始巨核细胞+幼稚巨核细胞基本消失。

(2) 部分缓解(PR):上述临床、血象及骨髓象3项中有1～2项未达完全缓解标准者;骨髓原始粒细胞+早幼粒细胞(或原始单核细胞+幼稚单核细胞)为5%～20%。

(3) 未缓解(NR):上述临床、血象及骨髓象3项均未达完全缓解标准者,骨髓原始粒细胞+早幼粒细胞(或原始单核细胞+幼稚单核细胞)>20%,包括无效者在内。

(4) 白血病复发:有下列之一者称为复发:① 骨髓原始粒细胞+早幼粒细胞(或原始单核细胞+幼稚单核细胞)为5%～20%,经过有效抗白血病治疗1个疗程仍未能达到骨髓完全缓解标准者。② 骨髓原始粒细胞+早幼粒细胞(或原始单核细胞+幼稚单核细胞)>20%者。③ 骨髓外白血细胞浸润者。

【治疗经验与解析】

1. 2010年美国国家癌症综合网(NCCN)发布的《急性髓细胞白血病临床实践指南》中指出,对于AML患者,判断其分子标志物NPM1、CEBPA和c-KIT是否缺失,FLT3-ITD是否突变,有助于更好地了解患者生存预后和复发危险。

2. 全反式维A酸治疗APL的优点是,完全缓解率高,骨髓不被抑制,可避免化疗药物的细胞毒作用而引发的DIC,患者死亡率低。治疗后3～4日白细胞升高,7～14日达到高峰;血小板在第15～21日升高,3周后达到高峰;血红蛋白在治疗后3～4周上升,35日左右恢复正常。但在治疗过程中可发生多种不良反应。例如:① 全反式维A酸综合征:临床表现为突然呼吸困难、发热、肢体远端水肿、胸腔或心包积液、低血压或高血压、肾衰竭,诱发脑出血、呼吸窘迫综合征及脏器栓塞等,发生于治疗后2～21日,目前认为是治疗过程中白细胞数升高和黏附功能增加所致。治疗方法是用地塞米松5～10 mg静脉推注,1日2次,共3～5日,或者用ATRA过程中加用DA方案1个疗程。② 高颅压综合征:有头痛、呕吐、视盘水肿,但无中枢神经系统白细胞的证据,见于用药早期。可减少ATRA剂量,加用甘露醇脱水、止痛药物。③ 高组胺血症:突然全身潮红、心率加快及休克,一旦出现立即应用抗组胺药物如异丙嗪。

(张　融　吴升华)

第十三节　骨髓增生异常综合征

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome，MDS)是一组病因不明的骨髓髓系细胞分化成熟异常而发生一系或多系病态造血(发育异常)，进而引起造血功能衰竭，以及因遗传不稳定而导致的向急性髓细胞白血病转化为特点的异质性髓系肿瘤性疾病。临床上以单系或多系血细胞减少为表现，晚期多进展为造血功能衰竭或转为急性髓细胞白血病(AML)。1982年的FAB协作组将本病分为5个亚型，2001年的WHO分型已将慢性粒-单核细胞白血病(CMML)排除在MDS之外。由于继发于自身免疫疾病或继发于某些疾病长期化疗及放疗后的继发性MDS不在本节讨论范围。

【诊断标准】

（一）诊断标准之一　引自2008年WHO《骨髓增生异常综合征最低诊断标准》。

1. 必要条件　① 持续(≥6个月)一系或多系血细胞减少，血红蛋白＜110 g/L，中性粒细胞＜1.5×10^9/L，血小板＜100×10^9/L。② 排除其他可以导致血细胞减少或发育异常的造血及非造血系统疾患。

2. 确定条件　① 骨髓涂片中红细胞系、中性粒细胞系、巨核细胞系中任一系发育异常(形态学病态造血)至少达10%；环形铁粒幼红细胞＞15%。② 骨髓涂片中原始细胞持续占5%～19%。③ 常规核型分析或荧光原位杂交(FISH)示典型染色体异常。

3. 辅助条件　① 流式细胞仪检测显示骨髓细胞表型异常，提示红细胞系和(或)髓系存在单克隆细胞群。② 单克隆细胞群存在明确的分子学标志，人雄激素受体(HUMARA)基因分析、基因芯片谱型或点突变(如RAS突变)。③ 骨髓和(或)循环中祖细胞的集落形成单位(CFU)±集簇形成显著和持久减少。

诊断MDS需符合两个必要条件和一个确定条件。如符合两个必要条件但未满足确定条件，而临床疑似MDS(如输血依赖的大细胞性贫血)，应进行辅助条件中的检测，符合者诊断为高度疑似MDS，需随访至达到确定条件时再诊断。

（二）诊断标准之二　引自1999年中华医学会儿科学分会血液学组《小儿骨髓增生异常综合征诊疗建议》。

1. 临床表现以贫血症状为主，可兼有发热、出血和感染；部分患者可有肝、脾、淋巴结肿大。

2. 外周血任一系或两系或全血细胞减少，偶可有白细胞增多，可见有核红细胞或巨大红细胞或其他病态造血现象。

3. 骨髓有三系或两系或任一系血细胞呈病态造血。

4. 排除其他有病态造血的疾病，如红白血病、M_{2b}型急性髓细胞白血病、溶血

性贫血、慢性粒细胞白血病、原发性血小板增多症、骨髓纤维化、急性巨核细胞白血病、先天性红细胞生成异常性贫血及其他恶性肿瘤。全血细胞减少需排除急、慢性再生障碍性贫血。幼红细胞有巨幼变时需排除巨幼红细胞贫血。巨核细胞增多需排除特发性血小板减少性紫癜。

（三）分型诊断　引自2008年WHO的《骨髓增生异常综合征分型标准》。

1. 难治性血细胞减少[包括难治性贫血(RA)、难治性中性粒细胞减少(RN)、难治性血小板减少(RT)]伴一系发育异常(RCUD)　① 外周血：一系或两系减少，原始细胞＜1%。② 骨髓：一系发育异常(病态造血)≥10%，环形铁粒幼红细胞＜全髓有核细胞15%(注：RCUD中有时可见两系血细胞减少，全血减少者应诊断为MDS－U)。

2. 难治性贫血伴环状铁粒幼细胞(RARS)　① 外周血：贫血，原始细胞＜1%。② 骨髓：原始细胞＜5%，环形铁粒幼红细胞≥全髓有核细胞15%。

3. 难治性血细胞减少伴多系发育异常(RCMD)　① 外周血：血细胞减少(两系或全血细胞减少)，原始细胞＜1%，无Auer小体，单核细胞绝对值＜1×10^9/L。② 骨髓：两至三系发育异常≥10%，原始细胞＜5%，无Auer小体，环形铁粒幼红细胞占全髓有核细胞±15%(注：RCUD或RCMD患者血液中原始细胞为1%，诊断分型为MDS－U)。

4. 难治性贫血伴原始细胞增多－1(RAEB－1)　① 外周血：血细胞减少(两系或全血细胞减少)，原始细胞＜5%，无Auer小体，单核细胞绝对值＜1×10^9/L。② 骨髓：一至多系发育异常，原始细胞5%～9%，无Auer小体(注：如果骨髓中原始细胞＜5%，但血液中为2%～4%，诊断分型为RAEB－1；如果骨髓中原始细胞＜5%，但血液中为1%，诊断分型为MDS－U)。

5. 难治性贫血伴原始细胞增多－2(RAEB－2)　① 外周血：血细胞减少(两系或全血细胞减少)，原始细胞5%～19%，幼稚粒细胞可出现Auer小体，单核细胞绝对值＜1×10^9/L。② 骨髓：一至多系发育异常，原始细胞10%～19%，幼稚粒细胞可出现Auer小体(注：如果血液中Auer小体阳性，原始细胞＜5%，骨髓原始细胞＜10%，诊断分型为RAEB－2)。

6. 骨髓增生异常综合征－未能分类(MDS－U)　① 外周血：血细胞减少(两系或全血细胞减少)，原始细胞＜1%。② 骨髓：一至多系发育异常＜10%，原始细胞＜5%，伴有MDS的细胞遗传学异常。

7. 骨髓增生异常综合征伴单纯$5q^-$($5q^-$)　① 外周血：贫血，血小板正常或增高，原始细胞＜1%。② 骨髓：少分叶巨核细胞正常或增多，原始细胞＜5%，单纯$5q^-$的细胞遗传学异常，幼稚粒细胞无Auer小体。

8. 儿童难治性血细胞减少(RCC)　① 外周血：持续血细胞减少(两系或全血细胞减少)，原始细胞＜2%。② 骨髓：至少两系发育异常，原始细胞＜5%[注：儿童患者外周血原始细胞在2%～19%和(或)骨髓中原始细胞在5%～19%，则应用

成人 MDS 亚型分类标准]。

（四）危险度诊断

1. 2008 年 WHO 分型预后积分系统（WPSS）　① WHO 分型：RA、RARS、$5q^-$ 为 0 分，RCMD 为 1 分，RAEB-1 为 2 分，RAEB-2 为 3 分。② 染色体核型：好预后核型（正常、-Y、$5q^-$、$20q^-$）为 0 分，差预后核型（≥3 个异常或 7 号染色体异常）为 2 分，中等预后核型（其余异常）为 1 分。③ 输血：无输血为 0 分，依赖输血（每 8 周最少输注 1 U 的成分血）为 1 分。

2. 危险度判断　① 极低危组：总分为 0 分；② 低危组：总分为 1 分；③ 中危组：总分为 2 分；④ 高危组：总分 3～4 分；⑤ 极高危组：总分 5～6 分。

【治疗方案】　引自 2010 年美国国家癌症综合网（NCCN）《肿瘤学临床实践指南》和 1999 年中华医学会儿科学分会血液学组《小儿骨髓增生异常综合征诊疗建议》。

（一）治疗原则

1. 治疗目标　控制外周血细胞减少症状；提高生活质量，尽量减少治疗毒性；降低向白血病的转换率；提高总生存期。

2. 分层治疗　2010 年美国国家综合癌症网（NCCN）对 MDS 治疗总体原则为：根据不同 WPSS 危险分组采取相应的治疗策略。将患者分为 3 类：① 极低危组：如 RA、RARS 及无输血依赖的 $5q^-$ 综合征，采取观察及等待策略；② 低危组：如多系病态造血、输血依赖的 $5q^-$ 综合征及中等预后核型的 MDS，如无明显血细胞减少引发的症状也采取观察及等待策略；如为输血依赖则用支持疗法、促红细胞生成素（EPO）和粒细胞集落刺激因子（G-CSF 等）及输血等，若无效可进入异基因造血干细胞移植，在治疗过程中按需祛铁治疗；低增生 MDS 可采取免疫抑制治疗，如抗胸腺球蛋白（ATG）及环孢素 A（CSA）等；③ 中高危组：有合适供体患者，如一般情况允许进行异基因造血干细胞移植，否则采取新药如去甲基化药物、阿杂胞苷（AZA）或地西他滨（DAC），如无效，则进入临床试验治疗或支持治疗。

（二）支持治疗

1. 临床监测　观察外周血象、骨髓检查、生命体征、生活质量等。

2. 社会心理支持　包括参加适当的社会活动和进行心理治疗。

3. 输注红细胞及血小板　对有相关症状的重度贫血患者输注浓缩红细胞，尽量输注输红细胞而不是全血，即使 MDS 患者白细胞和（或）血小板数减少。对血小板计数 $< 20 \times 10^9/L$ 导致出血者输注血小板，尽量使血小板数上升至 $50 \times 10^9/L$。对拟行移植的患者输注放射线照射过的血制品。对巨细胞病毒（CMV）阴性、拟行移植的患者尽量输注 CMV 阴性的血制品。

4. 抗感染治疗　对于粒细胞缺乏症的患者合并严重感染，应用强有力的抗生素，同时可以输注粒细胞。

5. 止血药　对难治性的出血可以加用氨基己酸等止血药。氨甲环酸每次

10 mg/kg静脉滴注，或每次 25 mg/kg 口服。6-氨基己酸每次 50～100 mg/kg静脉滴注。

6. 祛铁治疗　长期输血可导致铁负荷过多及继发性血色病，导致心、肝、胰、性腺并发症。对血清铁蛋白>1 000 μg/L、输注红细胞 20～30 次者，应进行祛铁治疗以减轻铁负荷，尤其对于那些低危及拟行移植的患者更应降低铁负荷。参见“地中海贫血”一节。

7. 造血生长因子

(1) 促红细胞生成素(EPO)：对于 EPO 水平≤500 mU/ml(常<100～200 mU/ml)、环状铁粒幼红细胞<15%、每周输红细胞<2 U 及危险度相对低的患者，采取大剂量 EPO 治疗。大剂量 EPO 即每次 150～300 U/kg，每周皮下注射3 次，或长效 EPO 类似物阿法达贝泊汀(Darbepoetin－α，商品名 Aranesp)，每次2.25～4.5 μg/kg，每周皮下注射 1 次；或每次 10 μg/kg，每 3 周皮下注射 1 次。起效时间 12～16 周，有效率在 20%～55%。对于血清 EPO≥500 mU/ml 的患者，不建议使用 EPO。当血红蛋白>100 g/L 时停用。

(2) 集落刺激因子：包括粒细胞集落刺激因子(G－CSF)和粒-单核细胞集落刺激因子(GM－CSF)，不推荐常规单独应用或用于预防感染，单独应用仅用于中性粒细胞减少患者发生耐抗生素的感染和发热。单独应用 G－CSF 或 GM－CSF 对于中性粒细胞减少的 MDS 患者疗效不满意。GM－CSF 剂量为每日 120 μg/m^2，每日 1 次静脉滴注或皮下注射，用 2 周停 2 周为 1 个疗程，可用至 3 个疗程以上。用药后血象改善，中性粒细胞、单核细胞及血小板增加，不良反应是肌肉、关节痛、过敏反应(如皮疹)、寒战、发热、心动过速和呼吸困难等。G－CSF 剂量为每日 2 μg/kg，每日 1 次静脉滴注或皮下注射，用 7 日停 3 日为 1 个疗程，可用至 2 个疗程以上，可使中性粒细胞增加。

(3) EPO+集落刺激因子：用于环状铁粒幼红细胞≥15%，血清 EPO 水平≤500 mU/ml 的 MDS 患者，EPO 与 G－CSF 或 GM－CSF 联合应用，有协同作用，能使 MDS 的临床和血液学表现改善。对于 MDS 低危和中危患者，G－CSF+EPO 治疗 23 个月，40%～45%患者会减少输血和增加血红蛋白，绝大多数患者中性粒细胞上升。造血生长因子应用并不增加 MDS 患者转为白血病的危险。

(4) 重组白介素-11：用于血小板减少的患者。低剂量为每日 10 μg/kg，每日 1 次皮下注射，应用 2 周停 2 周为 1 个疗程，可使 45%左右的 MDS 患者血小板上升，有效期能延续 12～30 周。不良反应轻微，可见外周皮下水肿及注射部位硬结，患者耐受性好。

（三）免疫抑制治疗

1. 适应证　用于低危、中危的低增生或正常增生的 MDS 患者。有效者多为：① 年龄较轻，常处于发病早期；② 细胞遗传学正常，无恶性克隆造血的证据；③ 骨髓呈低增生型；④ 多表达 HLA－DR15(DR2)；⑤ 可有小阵发性睡眠性血红蛋白

尿(PNH)克隆。免疫抑制治疗可以改善正常造血克隆遭受的“炎性(免疫)损伤”,但不会消除髓系癌性克隆。相反,还可能有助于癌性克隆扩增。近年来,已有报道 MDS 经免疫抑制治疗后加速转化为白血病的病例。

2. 药物 即抗胸腺球蛋白(ATG)及环孢素 A(CSA)。

(1) ATG:用法参见“再生障碍性贫血”一节。应用 3～6 个月产生治疗反应,Hb 上升而停止输血。对 HLA-DR2 阳性患者,有效率可达 60%。ATG 疗效预测因素为年龄轻及发病初期血小板低。

(2) CSA:用法参见“再生障碍性贫血”一节。对 RA 有效率最高。根据疗效调节血浆 CSA 浓度在 100～300 μg/ml,疗程 6 个月以上,疗效维持时间可持续5～30 个月。该药的不良反应有肝肾毒性。

(四) 免疫调节治疗

1. 沙利度胺(反应停) 治疗 MDS 的机制与其对骨髓抑制因子表达的修饰、免疫调节及抗骨髓血管生成和抗肿瘤坏死因子有关。用于输血依赖的低危和中危组、输血依赖的 $5q^-$ 综合征患者。对治疗 MDS 的红细胞减少有效,对中性粒细胞和血小板改善作用不大。对无原始细胞增多、低危的 RA 尤其伴有 $5q^-$ 者效果好。初始剂量为每日 0.5～1.5 mg/kg,每晚睡前顿服。从小剂量开始,无不良反应可逐渐加量,可加至每日 2～6 mg/kg,疗程 4～6 个月。沙利度胺的不良反应较显著,有周围神经病变,呼吸困难、嗜睡、乏力、便秘、皮肤干燥、粒细胞减少、感染等。不良反应常限制了其临床应用。

2. 雷利度胺(Lenalidomide) 是一种毒性较小、口服生物利用度更强的沙利度胺类似物。剂量为每日 0.1～0.2 mg/kg,口服 3 周停 1 周为 1 个疗程,可连用 4～6 个月。起效时间 2～9 个月。疗效与患者的年龄、病程、分型、危度分组、之前接受其他治疗无关,而与细胞遗传学类型明显相关,对伴有 $5q^-$ 染色体的低危患者特别有效。无沙利度胺的周围神经毒性,但便秘、疲乏、嗜睡等不良反应仍存在,可致中性粒细胞减少和血小板减少。

(五) 表观基因组修饰治疗

1. 去甲基化药物

(1) 阿杂胞苷(AZA):又称 5-阿扎胞苷。为中危和高危患者的一线推荐治疗药物,通过对 DNA 甲基转移酶的灭活作用而产生抗肿瘤效果。大剂量时具有细胞毒作用,低剂量时具有去甲基化作用。每疗程剂量为每日 50～75 mg/m^2,皮下注射 5 日,休息 2 日,接着 50～75 mg/m^2 皮下注射 2～5 日。或者每日 50～75 mg/m^2,皮下注射 3 周,停 1 周为 1 个疗程。可连用 4～6 个疗程。通常在获得最佳的血液学反应后,再巩固治疗 2～3 个疗程。起效时间为 3 个月。不良反应有呕吐、皮疹、粒细胞减少、发热等。

(2) 地西他滨(DAC):为 5-氮杂-2′-脱氧胞苷。中危和高危的一线推荐治疗。剂量为每次 15 mg/m^2,每 8 小时静脉滴注 1 次,每次 3 小时,共 3 日,每 6 周

用药 3 日为 1 个疗程。或每次 20 mg/m²，每日静脉滴注 1 次，共 5 日，每 6 周用药 5 日为 1 个疗程。连用 6～8 个疗程。不良反应有粒细胞减少、发热等。

2. 去乙酰化药物　组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂是以组蛋白乙酰化修饰为作用靶点的新的抗血液恶性疾患药物，能诱导细胞凋亡和分化，促使细胞周期阻滞而抑制血液肿瘤细胞增殖。HDAC 抑制剂包括苯丁酸钠(丁酸苯酯)、丙戊酸钠、苯甲酰胺、曲古霉素 A(Trichostatin A)、SNDX－275(MS－275)、MGCD0103、Romidepsin、Vorinostat。目前仍在Ⅰ～Ⅱ期临床试验阶段。有 30%的治疗反应，其中大多数获血液学改善。不良反应包括骨髓抑制、疲劳、精神错乱和胃肠道症状。

3. 法尼基转移酶抑制剂　RAS 原癌基因突变见于 20% MDS 患者，较常见于慢性粒-单细胞白血病(CMML)。法尼基转移酶抑制剂(FTI)可以阻止包括 RAS 在内的特定靶蛋白法尼基化，抑制突变的 RAS 基因的活性而促进 MDS 的造血。目前 FTI 已进入Ⅱ～Ⅲ期临床试验，代表药物为 Tipifarnib 和 Lonafarnib。法尼基转移酶的单克隆抑制性抗体有 Zarnestra、Sarasar，Ⅱ期临床试验有效率为 44%，主要不良反应为腹泻和低钾。

（六）诱导分化治疗

1. 适应证　诱导分化药物单独应用疗效较差，多与其他药物合用于低危患者。

2. 三氧化二砷(As_2O_3)　诱导新生的血管内皮细胞凋亡，抑制骨髓血管新生，抑制肿瘤细胞生长并诱导分化。起始剂量每日 0.3 mg/kg，静脉滴注 3～4 小时，每日 1 次，5 日改为每次 0.25 mg/kg，每周 2 次静脉滴注，持续 15 周。总有效率 19%～26%，低危组疗效好于高危组。起效慢，有骨髓抑制毒性，且需频繁检测电解质和心电图。

3. 全反式维 A 酸　用于低危患者。抑制 MDS 恶性克隆细胞株增生并诱导分化增加血细胞膜蛋白糖基化，增加其对 G－CSF、GM－CSF、EPO 的反应性。剂量每日 20～60 mg/m²，或每日 2～4 mg/kg，分 3 次口服，疗程 2～3 个月。该药对 RA 疗效较好。不良反应为口干，唇干裂、皮肤过度角化，头痛、骨关节痛、肌肉痛，肝功能轻度受损。停药后不良反应可消失。

4. 维生素 D_3　用药为 1,25 二羟维生素 D_3，口服剂量为每日 0.01 μg/kg，疗程 8～28 周。部分病例有效。不良反应有高血钙，与剂量有关，停药后可消失。

5. 干扰素　疗效较差，现已少用。

（七）化疗

1. 适应证　高危组 MDS 患者或由 MDS 进展的 AML 患者可采用类似初发 AML 患者的诱导缓解治疗，但缓解率低于初发 AML 化疗的缓解率，且有药物治疗相关的高危致残和高致死率。因此，NCCN 指南推荐高强度化疗(联合化疗)仅适于临床试验性治疗或作为异基因造血干细胞移植前治疗。化疗疗效与细胞遗

传学异常、血液学异常期和年龄有关，年龄轻者疗效好。中或高危患者也可选择中等强度化疗即小剂量单药化疗。

2. 小剂量单药化疗

(1) 小剂量阿糖胞苷：剂量为每日 10～20 mg/m^2，每日分 2 次皮下注射，6 周为 1 个疗程。也可每月用 4 日，维持数月。1/3 患者可获缓解，缓解期 2～14 个月，存活期也延长。

(2) 小剂量阿柔比星：剂量为每日 3～14 mg/m^2，静脉滴注，7～10 日为 1 个疗程，一般用 2 个疗程，个别病例完全缓解或部分缓解，缓解期数月。

(3) 小剂量高三尖杉酯碱：剂量为每日 0.3～0.6 mg/m^2，每日或隔日 1 次，10～15 次为 1 个疗程，休息 5～10 日，再开始另 1 个疗程，个别病例完全缓解或部分缓解。

(4) 小剂量阿克拉霉素：每日 3～14 mg/m^2，7～10 日为 1 个疗程，共 2 个疗程。

(5) 去甲氧柔红霉素：每日 25～50 mg/m^2，分 4 次口服，第 1、14 或 21 日服用，2～3 周为 1 个疗程，共 2～4 个疗程。

(6) 依托泊苷(VP16)：每日 100 mg/m^2，用 5 日，然后改为每日 50 mg/m^2，每周 2 次。

3. 联合化疗

(1) 适应证：联合化疗方案适用于病史较短、细胞遗传学好、外周血三系细胞无严重减低的 MDS 患者。联合化疗方案治疗相关病死率为 15%～30%，完全缓解率为 15%～64%，低于初治 AML 患者的诱导缓解率。目前尚无可靠方法筛选出何种高危 MDS 对联合化疗效果好，因而对于个体 MDS 患者要权衡利弊。

(2) 联合化疗方案：强化疗方案通常由阿糖胞苷联合蒽环类抗生素、拓扑异构酶抑制剂或氟达拉滨中的一种或两种以上组成。目前主要方案有 DA 方案(柔红霉素＋阿糖胞苷)、TA 方案(拓扑替康＋阿糖胞苷)、FLA 方案(氟达拉滨＋阿糖胞苷)。其他曾报道的有 DAT 方案(DA 方案＋6－TG)、HA 方案(高三尖杉酯碱＋阿糖胞苷)、IDA 方案(去甲氧柔红霉素＋阿糖胞苷)、MA 方案(米托恩醌＋阿糖胞苷)、阿糖胞苷加 Rubidazone、去甲氧柔红霉素＋阿糖胞苷＋VP16 等。凡治疗 AML 的方案都可考虑，但剂量要减少。

(八) 异基因造血干细胞移植

1. 适应证　包括 3 类患者：① WPSS 评分为中危、高危患者；② 骨髓原始细胞虽然＜5%，但伴高危细胞遗传学改变或外周血严重多系细胞减少；③ 即使 WPSS 积分较低，但经积极治疗一直无法摆脱输血依赖者。

2. 治疗时机　① 中危组患者：以贫血为典型症状者，血浆 EPO 水平＜500 mU/ml且经补充 EPO 治疗无效；或血浆 EPO 水平≥500 mU/ml，但对 ATG 和 CSA 等免疫抑制治疗效果不佳；或中危组患者对阿杂胞苷、地西他滨等治疗无

效；或以中性粒细胞减少或血小板减少为主者，经阿杂胞苷、地西他滨等治疗无效。② 中、高危组患者：如机体条件能承受，并有合适供者，应尽早行异基因移植。

3. 供体选择　首选同胞相合供者，其次考虑其他来源的供者，如 HLA 相合的非血缘供者，甚至是 HLA 不全相合的亲缘供者。对一般条件好的患者应尽可能采取常规清髓性预处理。

4. 疗效　1 年的无复发死亡率 15%～20%，3 年存活率 32%～59%，3 年病死率为 43%，长期无病生存率只有 30%～40%，死亡原因为间质性肺炎和移植物抗宿主病。幸存者仍然长期面临着慢性移植物抗宿主病或其他严重不良反应的风险。影响移植转归的因素包括年龄、病期、移植时的状态、骨髓原始细胞比例、细胞遗传学异常、干细胞的来源、供者的 HLA 配型和预处理的强度。

（九）其他治疗

1. 雄激素及同化激素　可刺激造血功能。可用羟甲烯龙（康复龙）每日 25 mg/kg，或甲睾酮每日 25 mg/kg，或司坦唑醇（康力龙）每日 0.1～0.2 mg/kg，均为每日分 3 次口服，疗程为 3 个月至 1 年。对 RA 及 RARS 疗效较好。单用疗程差，与诱导分化药如全反式维 A 酸、维生素 D 联用有协同作用，总有效率为 43%。不良反应有肝功能损害、转氨酶升高、女性患儿男性化，停药后可消失。

2. 氨磷汀（Amifostine）　为半胱氨酸衍生物硫磷酸盐，是广谱细胞保护剂，主要用于各种癌症的辅助治疗。在化疗前应用本品，可明显减轻化疗药物所产生的毒性，而不降低化疗药物的药效。氨磷汀被用于治疗 MDS，血液学有效率为 18%。剂量为每日 200 mg/m^2，加入生理盐水静脉滴注，每周 3 日，5 周为 1 个疗程；或每周 5 日，4 周为 1 个疗程。可连用 2 个疗程以上。不良反应有恶心、呕吐等胃肠道反应。

3. 吉姆单抗（Gemtuzumab ozogamicin）　抗 CD33 单抗，用于治疗不能耐受传统化疗的 CD33 阳性的高危患者。与羟基脲、阿杂胞苷联合治疗高危 MDS 患者，70%达到完全缓解，中位缓解时间为 8 个月，中位生存期 10 个月。

【疗效观察与随访】

（一）疗效观察　2006 年 MDS 国际工作组（IWG）修订了国际统一疗效标准，使不同临床治疗方案结果间具有可比性，根据此标准 MDS 的治疗分为两个目的，即改变自然病程和改善生存质量。

1. 改变自然病程的疗效标准　疗效必须维持≥4 周。

(1) 完全缓解（CR）：① 骨髓：三系增生正常，原始细胞≤5%，且较治疗前减少≥50%。所有细胞系成熟正常，应注明持续存在的发育异常（红系＜50%者，原始细胞比例按全部有核细胞计算；红系≥50%者，原始细胞比例按非红系细胞计算）。② 外周血：血红蛋白≥110 g/L（不输血，不用 EPO），中性粒细胞≥1.0×10^9/L（不用粒细胞集落刺激因子），血小板≥100×10^9/L（不用 TPO）；无原始细胞，无病态造血。以上数值至少保持 4 周。因治疗需要进一步巩固或强化

而未满 4 周的患者,可从再次治疗开始时评价疗效。

(2) 部分缓解(PR):骨髓原始细胞>5%,虽然较治疗前减少≥50%。不考虑细胞增生程度和形态学。其他条件均达到 CR 标准(凡治疗前有异常者)。

(3) 稳定:未达到 PR 的最低标准,但至少有 8 周以上无疾病进展证据。

(4) 治疗失败:治疗中患者死亡或疾病恶化,表现为血细胞减少加重,骨髓原始细胞增多,或较治疗前发展为更进展的分型。

(5) 复发:达到 CR 或 PR 后,满足以下三者之一为复发:① 骨髓原始细胞比例升至治疗前水平;② 中性粒细胞或血小板从治疗后最高水平下降≥50%;③ 血红蛋白下降≥15 g/L,或有输血依赖性,除外急性感染、胃肠道出血和溶血等原因导致的输血。

(6) 疾病进展恶化:① 骨髓原始细胞<5%的患者:原始细胞>5%,或增加≥50%。② 骨髓原始细胞在 5%~10%的患者:原始细胞>10%,或增加≥50%。③ 骨髓原始细胞在 10%~20%的患者:原始细胞>20%,或增加≥50%。④ 骨髓原始细胞在 20%~30%的患者:原始细胞>30%,或增加≥50%。⑤ 具备以下三者之一:粒细胞或血小板数较最佳缓解疗效时下降≥50%;血红蛋白下降≥20 g/L;有输血依赖性。

(7) 疾病转化:转化为急性髓细胞白血病。

(8) 细胞遗传学反应:至少分析 20 个分裂象。① 完全反应:染色体异常消失,未出现新的异常;② 部分反应:异常核型减少≥50%。

(9) 生活质量改善:生活质量评估遵循 FACT 调查表,生活质量改善侧重于机体生理状况、功能、情感、社会和精神生活等方面。

2. 血液学指标改善(HI)疗效标准　疗效必须维持≥8 周。

(1) 血红蛋白反应:① 治疗前 Hb<110 g/L 者:治疗后 Hb 上升≥15 g/L;② 红细胞输注单位减少:与治疗前 8 周输注单位数相比,每 8 周输注单位数至少减少 4 个。只有那些治疗前 Hb≤90 g/L 而需红细胞输注者才纳入红细胞输注疗效评估。

(2) 血小板反应:① 治疗前 PLT 计数>20×10^9/L 的患者:PLT 计数净增值≥30×10^9/L;② 治疗前 PLT 计数<20×10^9/L 的患者:PLT 增高至>20×10^9/L 且至少增高 100%。

(3) 中性粒细胞反应:治疗前中性粒细胞绝对值<1.0×10^9/L,治疗后增长 100%或至少净增长 0.5×10^9/L。

3. HI 后复发或恶化标准　在没有感染、重复化疗疗程、胃肠出血、溶血等其他情况时,HI 后满足下列条件之一:① 中性粒细胞或血小板数较最佳疗效时下降≥50%;② Hb 下降≥15 g/L;③ 输血依赖。

(二) 病程演变　有三种形式:① 长期病情稳定,骨髓中原始细胞不变,或仅轻度增加,可存活数年或十几年。② 初期病情稳定,与前述情况类似,突然发生

疾病进展，骨髓原始细胞迅速增加，转变为 AML。③ 骨髓原始细胞逐渐增多，病情呈缓慢但不可逆转的方式向前进展，直至转化为 AML。

【治疗经验与解析】

1. MDS 治疗主要解决两大问题：骨髓衰竭及并发症、向 AML 转化（转白）。NCCN 指南将治疗分三大类：支持治疗、低强度治疗和高强度治疗。支持治疗包括输血、应用促红细胞生成素、集落刺激因子，主要目的是控制症状，预防感染、出血和提高生活质量。低强度治疗包括使用 DNA 甲基化抑制剂、组蛋白乙酰化抑制剂、免疫调节药物、信号转导途径抑制剂和免疫抑制剂、诱导分化药物。高强度治疗包括细胞毒性药物（化疗）及异基因造血干细胞移植。对于上述治疗的选择基于三点：年龄、体能状况（PS 评分）、WPSS 评分的危险度。对于≤60 岁的患者，体能状况好的高危患者，应用高强度治疗方案；对于体能状况好的低中危患者，应用低强度治疗方案或支持治疗，对于体能状况差的患者，主要应用支持治疗，少数人可考虑用低强度治疗方案。

2. 由于 MDS 患者自然病程和预后的差异性很大，治疗必须做到个体化。MDS 低危组患者的转白率很低，如不予治疗，<60 岁组中位生存期 11.8 年，治疗主要目的是防止血细胞减少所致的早期死亡而不是抑制向白血病转化，治疗措施主要是改善血细胞减少和提高生活质量，以低强度治疗为主。对于高危组则争取改变自然病程，抑制向白血病转化，以高强度治疗为主，以获得缓解或治愈的可能。对于中危或高危患者适用于低或中等强度化疗，包括 AZA、DAC 和小剂量单药化疗。近来也有研究显示，年轻的低危组患者可能耐受高强度治疗，有更好的效果/风险比和无进展生存及总生存率。

3. 过去认为低强度治疗不能改变自然病程，但研究发现 AZA 治疗有效者能延长转白时间，提示即使不能获得完全缓解，也可能改变自然病程。MDS 对雷利度胺的反应依赖于染色体核型，回顾性分析发现，在总生存变量中，细胞遗传学反应对长期存活有更强的预见性。这也提示有细胞遗传学反应也能够影响患者的自然病程。

第十四节　中性粒细胞减少症

中性粒细胞减少症（neutropenia）是指由于各种原因导致的人体内中性粒细胞减少，当生后 2 周至 1 岁的婴儿外周血中性粒细胞 $<1.0\times10^9$/L，1～10 岁儿童外周血中性粒细胞 $<1.5\times10^9$/L，10～14 岁儿童外周血中性粒细胞 $<1.8\times10^9$/L，>14 岁及成人外周血中性粒细胞 $<2.0\times10^9$/L，即为中性粒细胞减少症。外周血中性粒细胞 $<0.5\times10^9$/L 称中性粒细胞缺乏症。外周血白细胞 $<4\times10^9$/L 者称为白细胞减少症（leukopenia）。中性粒细胞减少症可分为 2 种类型：① 先天性：包括遗传性粒细胞减少症、周期性粒细胞减少症、家族性粒细胞减少症等；② 获得性：由于病毒等病原体感染、药物、射线、化学物质等引起，以及免疫、造血系统疾

病如系统性红斑狼疮、白血病、再障等。

【诊断标准】

1. 中性粒细胞减少症 外周血中性粒细胞在生后 2 周至 1 岁婴儿 $<1.0\times10^9/L$，1～10 岁儿童 $<1.5\times10^9/L$，10～14 岁 $<1.8\times10^9/L$。

2. 中性粒细胞缺乏症 外周血中性粒细胞 $<0.5\times10^9/L$。

【治疗方案】

（一）一般治疗 注意休息与加强营养，去除病因如可疑的药物或理化因素，支持治疗。加强皮肤、口腔护理。注意饮食卫生，将患者与其他感染患者隔离，病室定期紫外线照射，餐具应消毒。当中性粒细胞 $<0.5\times10^9/L$ 时，进行保护性隔离或置于层流病房。避免应用可减少粒细胞的药物。

（二）药物治疗

1. 抗感染治疗 预防和积极控制感染。① 当患儿发热或怀疑有细菌感染时，积极寻找感染灶，进行病原体检查，尽量明确病原体，早期应用足量广谱杀菌型抗生素。对重度感染者，在查明病原菌之前，可先应用经验抗生素，一般主张用 2 种以上，以后根据细菌药敏试验进行更换，疗程至少 10～14 日。② 考虑病毒感染时，可应用有抗病毒作用的中药制剂，如应用双黄连口服液口服，或炎琥宁、穿琥宁、喜炎平、热毒宁等中药抗病毒制剂静脉滴注。避免应用可减少粒细胞的利巴韦林、阿昔洛韦等药物。③ 静脉注射免疫球蛋白能有效地预防和控制继发感染，每日 200～400 mg/kg，静脉滴注，连用 3～5 日。

2. 集落刺激因子 粒-单核细胞集落刺激因子（GM－CSF）剂量为每日 3～10 μg/kg或 120 $\mu g/m^2$，静脉滴注或皮下注射，用 5～7 日，不良反应是肌肉和关节痛、寒战、发热、心动过速、呼吸困难、过敏反应如皮疹等。也可应用粒细胞集落刺激因子（G－CSF），剂量为每日 2.5～5 μg/kg，或 50～100 $\mu g/m^2$，静脉滴注或皮下注射，用 7 日，不良反应与 GM－CSF 相似。中性粒细胞 $>5\times10^9/L$ 时停用集落刺激因子。

3. 升白细胞药物 可选用升白胺、白血生、利血生、鲨肝醇、腺嘌呤、肌苷、氨肽素等口服。腺嘌呤（维生素 B_4）每次 0.5～1 mg/kg，每日 2 次口服。鲨肝醇每次 1～2 mg/kg，每日 3 次口服。利血生每次 5～10 mg，每日 3 次口服。白血生 <1 岁每次 15 mg，1～3 岁每次 25 mg，3～8 岁每次 50 mg，8～12 岁每次 75 mg，>12 岁每次 100～150 mg，每日 3 次口服。茜草双酯每次 15～20 mg/kg，每日口服 3 次。

（三）粒细胞输注

1. 指征 中性粒细胞 $<0.5\times10^9/L$ 并有明确感染（尤其以革兰阴性菌为主）者，且经 48～72 小时强力广谱抗生素治疗仍无效者可输注粒细胞悬液。

2. 方法 每次输注粒细胞数 $(1\sim3.5)\times10^{10}/m^2$。每日输注 1 次，连用 4 日。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗期间定期检测外周血象，每周 2～3 次。观察体温、精神反应、局部感染灶的体征与变化。记录感染的次数、部位和程度，记录成分输血的次数。各种抗感染药物均有相应的不良反应，需密切观察，及时处理。集落刺激因子可引起发热、骨痛。

2. 疗效评定标准

(1) 显效：脱离接触致病因素及治疗后，白细胞总数$\geq 5\times10^9/L$或由$<2\times10^9/L$上升$>4\times10^9/L$，中性粒细胞$>2.0\times10^9/L$，并多次连续检查持续 2 周以上。

(2) 有效：脱离接触致病因素及治疗后，白细胞总数较治疗前提高 50%或上升$>3\times10^9/L$，且中性粒细胞绝对数$>1.5\times10^9/L$，并多次连续检查维持 2 周以上。

(3) 无效：脱离接触致病因素及治疗后，白细胞数无明显增高。

【治疗经验与解析】

1. 如患儿不发热、无明显感染征象，不宜预防用抗生素，以免造成耐药或菌群失调。一旦出现感染，宜早期应用杀菌型抗生素。经抗生素治疗仍无效时应怀疑有病毒、真菌或原虫等感染存在，给予相应检查与治疗。

2. 粒细胞输注后在体内 48 小时破坏一半。因此，应掌握输注指征。此外，输注粒细胞也有风险，通常接受粒细胞 2 次以上者，因 HLA 抗原而引起同种免疫作用，可发生严重的输注反应，甚至死亡。

3. 糖皮质激素降低机体免疫力，在本病中一般不宜使用。免疫性中性粒细胞减少症患儿可适当应用糖皮质激素，必要时同时使用造血生长因子及静脉滴注免疫球蛋白。

第十五节　郎格罕细胞组织细胞增生症

郎格罕细胞组织细胞增生症(Langerhans cell histocytosis，LCH)，又称为组织细胞增生症 X(histocytosis X)，是一组内源性或外源性因素导致免疫调节功能紊乱(可能为抑制性 T 细胞缺陷)而引起的以单核-吞噬细胞系统中郎格罕细胞增生为特征的非肿瘤性反应性增殖性疾病。本病分为三种临床类型，即勒-雪病(Letterer-Siwe disease，LS)，韩-薛-柯病(Hand-Schuller-Christian disease，HSC)及骨嗜酸细胞肉芽肿(eosinophilic granuloma of bone，EGB)。男性发病多于女性，三种病之间可有过渡型，可互相转化。EGB 仅累及骨骼，LS、HSC 可累及全身各组织器官。皮疹印片、皮肤、淋巴结或肿物活检、穿刺物、刮出物、手术标本病理检查，有分化较好的组织细胞增生形成的肉芽肿，慢性病变中可见嗜酸细胞肉芽肿。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 临床表现 ① LS:1 岁以内小儿,有发热、出血性或湿疹样、皮脂溢出样皮疹、肝脾淋巴结肿大,可伴有呼吸道症状、贫血、中耳炎等。② HSC:1～5 岁小儿,有颅骨等骨质缺损、突眼、尿崩症等。③ EGB:各年龄小儿,病变限于骨骼改变,局部软组织肿胀微痛,有时可见病理性骨折。骨骼摄片可见溶骨性损害。

2. 病理诊断标准 引自国际组织细胞协会 2009 年《郎格罕细胞组织细胞增生症评估与治疗指南》和 1987 年《郎格罕细胞组织细胞增生症病理诊断标准》。

(1) 初诊:仅依据病理检查的光镜所见。

(2) 诊断:在光镜检查的初诊基础上,免疫组化染色示以下 4 项中≥2 项指标阳性:① ATP 酶阳性;② CD31/S－100 蛋白阳性;③ α－D－甘露糖酶阳性;④ 花生凝集素受体阳性。

(3) 确诊:在光镜检查的初诊基础上,以下 3 项中≥1 项指标阳性:① 免疫组化染色示郎格素(Langerin, CD207)阳性;② CD1a 抗原(T6)阳性;③ 电镜检查发现病变细胞内含 Birbeck 颗粒。

凡具有上述临床表现之一,同时具有病理诊断标准之一者可诊断为本病。

（二）器官受累标准 引自 2009 年国际组织细胞协会《郎格罕细胞组织细胞增生症评估与治疗指南》。

1. “危险器官”受累的标准

(1) 造血功能受累(伴或不伴骨髓侵犯):符合以下≥2 项:① 贫血:血红蛋白<100 g/L,婴儿<90 g/L(不是由于铁缺乏等其他原因);② 白细胞减少:白细胞<4×10^9/L;③ 血小板减少:血小板<100×10^9/L。骨髓侵犯的定义是在骨髓涂片上证实有 CD1a 阳性细胞。

(2) 脾脏受累:脾脏在锁骨中线肋缘下>2 cm。

(3) 肝脏受累:符合以下≥1 项:① 肝脏在锁骨中线肋缘下>3 cm;② 肝功能不良:血浆蛋白<55 g/L,白蛋白<25 g/L,不是由于其他原因;③ LCH 的组织病理学诊断。

(4) 肺受累:符合以下≥1 项:① 肺的高分辨率 CT(HR－CT)的典型表现(如果条件许可,应用低剂量多探测器 HR－CT);② LCH 的组织病理学/细胞学诊断。

2. 特别部位受累 压迫脊髓的颈椎的扁平椎、齿状突(odontoid peg)受累。

3. 颅面骨受累 眼眶、颞骨、乳突、蝶骨、颧骨、筛骨损害,或上颌窦或鼻旁窦,或颅窝损害,伴有颅内软组织受压。

4. 眼受累 眼球突出,突眼,或眼眶损害,颧骨或蝶骨损害。

5. 耳受累 外耳炎,中耳炎,耳漏,或颞骨、乳突或岩部骨损害。

6. 口腔受累 口腔黏膜、牙龈、腭骨、上颌骨、下颌骨损害。

7. 可危及中枢神经系统(CNS)的损害　长期的颅骨受累(不包括穹隆受累),可使患者易患尿崩症。多系统LCH患者有颅面部,尤其是耳、眼、口受累者,在病程中易发生尿崩症。

(三) 临床分类　引自2009年国际组织细胞协会《郎格罕细胞组织细胞增生症评估与治疗指南》。

1. 单系统LCH(SS-LCH)　有1个脏器/系统受累(单病灶或多病灶):① 单病灶或多病灶(>1个)骨骼受累;② 皮肤受累;③ 淋巴结受累(不是其他LCH损害的引流淋巴结);④ 肺受累;⑤ 下丘脑-垂体/CNS受累;⑥ 其他(甲状腺、胸腺等)。

SS-LCH的"扩展分类"包括:① SS-LCH伴有可危及CNS的损害;② SS-LCH伴有多病灶骨骼损害(MFB);③ SS-LCH伴有特别部位(压迫脊髓的颈椎的扁平椎、齿状突受累)损害。

2. 多系统LCH(MS-LCH)　有≥2个脏器/系统受累,伴有或不伴有"危险器官"受累。

(四) Lavin-Osband病情分级

1. 根据以下三方面指标进行计分　① 年龄:<2岁为1分,>2岁为0分;② 受累器官(皮肤、骨骼、肺、淋巴结、肝脾、神经、内分泌、口腔和骨髓):≥4个为1分,<4个为0分;③ 肝、肺和骨髓造血系统功能损害:有者为1分,无者为0分。功能损害评定见下述。

2. 功能损害评定　① 肝功能有以下≥1项损害者:血浆蛋白<55 g/L;白蛋白<25 g/L;胆红素>25.7 μmol/L;腹水或水肿。② 肺功能在无感染时,有以下≥1项损害者:呼吸急促或困难;发绀;胸水;气胸。③ 骨髓造血系统功能有以下≥1项损害者:血红蛋白<100 g/L(排除缺铁性贫血);白细胞<4×10^9/L或中性粒细胞<1.5×10^9/L;血小板<100×10^9/L。

3. 病情分级　根据上述累积分数,0分Ⅰ级;1分Ⅱ级;2分Ⅲ级;3分Ⅳ级。

【治疗方案】　主要引自2009年国际组织细胞协会《郎格罕细胞组织细胞增生症评估与治疗指南》。

(一) 一般治疗　积极控制和预防感染,加强支持疗法。对呼吸道感染、气胸或呼吸衰竭、贫血或尿崩症进行对症处理,参见本书有关章节。

(二) 化学治疗

1. 一线化疗

(1) MS-LCH:① 长春碱(VBL)+泼尼松6周诱导方案:不论是否有"危险器官"受累,均应用该方案。在第1、8、15、22、29、36日静脉推注VBL,每次6 mg/m^2。在第1～29日口服泼尼松,每日40 mg/m^2,第29日后减为每日20 mg/m^2,第36日后减为每日10 mg/m^2,第43日停药。② VBL+泼尼松第2疗程方案:对于无"危险器官"受累但治疗后为"中度反应"(见下述疗效评定标准)

者、有"危险器官"受累在治疗后有"较好反应"者，接着应用6周的第2个疗程。在第43、50、57、64、71、78日静脉推注VBL，剂量同上。每周在静脉推注VBL当日开始口服3日泼尼松，剂量同上。③ 维持治疗：在上述治疗后6～12周后达到NAD(见下述疗效评定标准)的患者，进入维持治疗。在第7～52周(总疗程的第12个月末)，或在第13周到总疗程的第12个月末，每3周1次应用VBL，方法同上；应用VBL的每周中，口服5日泼尼松，剂量同上；每日口服6-巯基嘌呤(6-MP)，每日50 mg/m^2，口服12个月。④ 解救方案：对于诊断LCH时有"危险器官"受累或在上述诱导方案后"危险器官"受累无改善者、在VBL+泼尼松第2个疗程后仍然有"危险器官"受累者，进入二线治疗中危险LCH的解救方案。⑤ 非危险LCH的二线方案：对于无"危险器官"受累但VBL+泼尼松第2个疗程治疗后仍然未改善者，进入非危险LCH的二线治疗方案。

(2) SS-LCH伴有可危及CNS的损害或多病灶骨骼损害(MFB)或特别部位损害：① 应用上述VBL+泼尼松6周诱导方案，接或不接第2个疗程，然后应用上述维持治疗，但不用6-MP。总疗程12个月。② DAL-HX83或DAL-HX90方案或改良DAL-HX83/90方案：见下述。除了上述SS-LCH患者外，不伴有"危险器官"受累的SS-LCH可不进行全身化疗，可进行局部治疗如手术治疗、病灶内注射糖皮质激素，但须密切随访观察，如果病情进展则转为上述一线治疗。

2. 二线化疗

(1) 危险LCH的解救方案：用于难治性(VBL+泼尼松12周治疗无效)或复发的伴有"危险器官"受累的MS-LCH、伴有造血功能低下的MS-LCH。① 2-氯脱氧腺苷(2-chlorodeoxyadenosine，2-CdA，Cladribine，克拉利平)+阿糖胞苷(Ara-C)方案：每日先应用Ara-C，每日1 000 mg/m^2静脉滴注2小时，然后静脉滴注2-CdA，每日9 mg/m^2。每4周应用5日2-CdA +Ara-C为1个疗程。至少应用2个疗程。② 低强度预处理的异基因骨髓造血干细胞移植(RIC-SCT)：应用氟达拉滨(Fludarabine，福达华)+苯丙氨酸氮芥(Melphalan，美法仑或米尔法兰)+全淋巴照射或阿伦珠单抗(抗CD52单抗，Alemtuzumab，Cammpath-1H)或抗胸腺球蛋白进行预处理。

(2) 非危险LCH的二线方案：用于难治性或复发的不伴有"危险器官"受累的MS-LCH。① 病灶内注射糖皮质激素：适于不宜手术刮除局部病灶。甲泼尼龙每次75～750 mg，局部病灶注射。② 长春新碱(VCR)+Ara-C+泼尼松龙方案：第1～4周每日口服泼尼松龙共4周，每日40 mg/m^2，第5～46周改为每日20 mg/m^2口服，以后逐渐减量，至第52周(满12个月)停用。VCR+Ara-C组合：在第1日静脉推注VCR，每日1.5 mg/m^2，在第1～4日每日皮下注射Ara-C，每日100 mg/m^2。在第0、2、5、8、12、17、23周中应用1次VCR+Ara-C组合，其间如果达到NAD则停用，如果未达到NAD则以后每6周应用1次VCR+Ara-C组合，直到达到NAD。③ 2-CdA单药治疗：每日5～6.5 mg/m^2静脉滴注3日，每3～4周重复1次为1个疗程，可应用2～6个疗程。2-CdA的不良反应有感

染、发热、胃肠道反应、肝功能损害、骨髓抑制、免疫功能抑制。也可应用小剂量开始的方案，较为安全，起始剂量每日 3 mg/m^2（0.1 mg/kg）静脉滴注，如无不良反应，在 5～7 日内逐渐增加剂量，达到每日 13 mg/m^2 时再应用 5 日。每 3～4 周重复 1 次为 1 个疗程，可应用 1～6 个疗程。④ 2-DCF 单药治疗：2-脱氧助间型霉素（2-deoxycoformycin，2-DCF）剂量为每次 4 mg/m^2 静脉滴注，每周 1 次用 8 周，然后改为每 2 周 1 次。应用 16～18 个月可达到 NAD。不良反应与 2-CdA 相似。

3. DAL-HX83 方案

（1）患者分类：① A 组：仅有骨骼病变的 SS-LCH；② B 组：软组织病变的 SS-LCH，有或无骨骼病变，无脏器受累；③ C 组：伴有脏器（肝、肺、造血系统）受累的 MS-LCH。

（2）诱导缓解：A、B、C 组相同。从第 1 日（第 0 周）开始每日口服泼尼松，每日 40 mg/m^2，第 29 日减为每日 20 mg/m^2，第 36 日减为每日 10 mg/m^2，第 43 日（第 5 周末）停药。第 1～5 日静脉滴注依托泊苷（VP16），每日 60 mg/m^2。第 18、25、32、39 日静脉滴注 VP16，每日 150 mg/m^2，第 15、22、29、36 日静脉推注 VBL 每次 6 mg/m^2。

（3）维持治疗：① A 组：在第 6～52 周，每日口服 6-巯基嘌呤（6-MP），每日 50 mg/m^2。在第 9、12、15、18、21、24、30、36、42 周中，每周第 1 日应用 1 次 VBL，方法与剂量同上。应用 VBL 的每周中口服 5 日泼尼松，剂量同上。② B 组：6-MP和 VBL 用法同 A 组，在应用 VBL 的各周的第 5 日，静脉滴注 1 次 VP16，150 mg/m^2。③ C 组：6-MP、VBL 和 VP16 用法同 B 组，在应用 VBL 的当日，静脉滴注 1 次甲氨蝶呤（MTX），500 mg/m^2，在应用后 36 小时，给予四氢叶酸钙 15 mg/m^2 静脉滴注解救。

4. DAL-HX90 方案　患者分组同上。

（1）诱导缓解：① A 组和 B 组：从第 1 日（第 0 周）开始每日口服泼尼松，每日 40 mg/m^2，第 29 日减为每日 20 mg/m^2，第 36 日减为每日 10 mg/m^2，第 43 日（第 5 周末）停药。第 1～5 日静脉滴注 VP16，每日 100 mg/m^2。第 15、22、29、36 日静脉滴注 VP16，每日 150 mg/m^2，第 15、22、29、36 日同时静脉推注 VBL 每次 6 mg/m^2，如无 VBL 供应可应用长春地辛（VDS）代替，每次 3 mg/m^2 静脉推注。② C 组：泼尼松用法同 A 组，第 1、8、15、22、29、36 日静脉滴注 VP16，每日 150 mg/m^2，当日同时静脉推注 VBL，每次 6 mg/m^2；如无 VBL 供应可应用 VDS 代替，每次 3 mg/m^2 静脉推注。

（2）维持治疗：① A 组：在第 9、12、15、18、24 周中，每周第 1～5 日口服泼尼松，剂量同上。口服泼尼松的第 1 日静脉滴注 1 次 VP16，150 mg/m^2。② B 组和 C 组：在第 6～52 周，每日口服 6-MP，每日 50 mg/m^2。在第 9、12、15、18、24、30、36、42 周中，每周第 1～5 日口服泼尼松，剂量同上，口服泼尼松的第 1 日静脉滴注 1 次 VP16，150 mg/m^2，当日同时静脉滴注 VBL，剂量同上。

5. 改良 DAL-HX83/90 方案　患者分组同上。

(1) 诱导缓解：① A、B、C组：从第1日(第0周)开始每日口服泼尼松，每日40 mg/m²，第29日减为每日20 mg/m²，第36日减为每日10 mg/m²，第43日(第5周末)停药。② B组：第1～5日静脉滴注依托泊苷(VP16)，每日100 mg/m²；第15、22、29、36日静脉滴注VP16，每日150 mg/m²，第15、22、29、36日同时静脉推注VBL每次6 mg/m²，如无VBL供应可应用长春地辛(VDS)代替，每次3 mg/m²静脉推注。③ C组：第1、8、15、22、29、36日静脉滴注VP16，每日150 mg/m²，第1、8、15、22、29、36日同时静脉推注VBL，每次6 mg/m²；如无VBL供应可应用VDS代替，每次3 mg/m²静脉推注。

(2) 维持治疗：① A、B、C组：在第6～52周，每日口服6-MP，每日50 mg/m²。② A组：在第9、12、15、18、21、24、27、30、33、36、39、42周中，每周第1日应用1次VBL或VDS，方法与剂量同上；应用VBL的每周中口服5日泼尼松，剂量同上。③ B组：同A组，在应用VBL或VDS的各周的第5日，静脉滴注1次VP16，150 mg/m²。④ C组：同B组，在应用VBL或VDS的当日，静脉滴注1次MTX，500 mg/m²，在应用后36小时，给予四氢叶酸钙15 mg/m²静脉滴注解救。

(三) 支持治疗

1. 预防卡氏肺孢子虫　化疗期间及化疗结束后3个月，口服复方磺胺甲基异噁唑，每日25～50 mg/kg，分2次口服，每周连用3日。

2. 输注红细胞与血小板　对重度贫血患者输注浓缩红细胞。对血小板计数<20×10⁹/L导致出血者输注血小板，尽量使血小板数上升至50×10⁹/L。为预防抑制物抗宿主病，输注放射线(>2 500 rad或25 Gy)照射过的血制品。输注CMV阴性的血制品。

3. 集落刺激因子　中性粒细胞减少症时可应用G-CSF，剂量为每日2 μg/kg，每日1次静脉滴注或皮下注射，用7日停3日为1个疗程，可用至2个疗程以上，可使中性粒细胞增加。由于郎格罕细胞属于单核-巨噬细胞系统，不推荐使用粒-单核细胞集落刺激因子(GM-CSF)。

4. 免疫治疗　本病有抑制性T细胞缺陷，可辅助应用免疫治疗。① 胸腺素：每日5 mg，肌内注射，隔日1次，连用1个月，有效可改为每周2～3次，连用6个月。② α-干扰素：每日100～150万IU，每日1次肌内注射，连用10周，以后每周3日，共14个月。

(四) 其他治疗

1. 手术治疗　用于初治的单一局部骨病变的SS-LCH，即Ⅰ、Ⅱ级病变，可进行手术刮除病灶。

2. 放射治疗　对于局部病变严重或负荷大的骨病变、复发病灶或多部位骨病变组织受累者、肺嗜酸性肉芽肿、病程<6个月的尿崩症者，可加放疗。给予小剂量(4～6 Gy)局部照射。

【疗效观察与随访】

（一）观察内容　治疗期间观察体温、皮疹、肝脾淋巴结肿大、尿崩症、骨骼病变的变化。定期检测外周血象，每周1～2次，定期复查肝、肾功能。定期做胸部及骨骼X线检查，了解病情进展情况。注意各种化疗药物的不良反应，密切观察，及时处理。

（二）疗效评定标准　引自2009年国际组织细胞协会《郎格罕细胞组织细胞增生症评估与治疗指南》。

1. 疾病状态判断

（1）非活动性疾病（NAD）：无疾病证据，所有症状和体征消失。

（2）活动性疾病（AD）：① 疾病消退：症状和体征消退，无新损害出现。② 疾病稳定：症状和体征持续存在，无新损害出现。③ 疾病进展：症状和体征有进展，或有新损害出现（孤立骨损害的患者，疾病进展表示出现新的骨损害病灶或其他器官病灶）。

2. 治疗反应标准

（1）较好反应：① 完全消失：达到NAD；② 消退：达到AD的疾病消退。

（2）中度反应：① 混合反应：一个部位有新损害，另一个部位损害消退；② 稳定：达到AD的疾病稳定。

（3）恶化反应：达到AD的疾病进展。

（三）随访　2009年国际组织细胞协会《郎格罕细胞组织细胞增生症评估与治疗指南》推荐在治疗结束后5年内，每6个月进行临床体格检查，测定身高、体重、青春期发育；第1年每3个月进行实验室检查，包括血常规、血沉、肝肾功能、尿渗透压，第2～5年每年检查1次。对疑有新的病灶或复发的患者进行骨骼影像学检查。对有耳或乳突受累病史的患者，第1、5年进行相应的影像学检查。对有肺受累的患者，第1年每6个月进行HR－CT和肺功能检查，以后如疑有进展可检查。有肝脏受累的患者，第1年每6个月进行超声检查，第2～5年每年检查1次。对有尿崩症、其他内分泌病变、有CNS损害危险者，在第1年、以后5年内每2年1次进行脑磁共振检查。对有CNS受累者，在第1年、以后5年内每2年1次进行神经心理学测定。

【治疗经验与解析】

1. 从1991年开始对MS－LCH进行了3个大规模、国际化、前瞻型的治疗研究，即LCH－Ⅰ、LCH－Ⅱ、LCH－Ⅲ研究。LCH－Ⅰ研究明确了在甲泼尼龙应用下，VBL与VP16的同等有效性，6周诱导治疗反应率49%～57%，复发率55%～61%，5年存活率76%～80%，其中，无“危险器官”受累的＞2岁患者5年存活率100%。国内应用LCH－Ⅰ治疗，用替尼泊苷（VM26）代替VP16，总有效率76.5%。LCH－S－98研究对难治性和多次复发的、伴有“危险器官”受累的危险组MS－LCH的2－CdA单药治疗方案，诱导治疗反应率22%，复发率100%，2年存

活率67%。LCH－Ⅱ、LCH－Ⅲ研究将泼尼松与VBL作为一线诱导方案，LCH－Ⅱ加入VP16,LCH－Ⅲ加入MTX。LCH－Ⅱ提高了危险组MS－LCH诱导治疗反应率，为63%～71%，降低了复发率为46%，但5年存活率无改善，为74%～79%。德国DAL－HX83和DAL－HX90方案进一步提高了诱导治疗反应率为79%～80%，降低了复发率为30%～36%，5年存活率81%。国内应用改良DAL－HX83/90方案，诱导治疗反应率为90.9%，复发率为22.2%。LCH－Ⅳ研究对危险组MS－LCH的解救方案。LCH－S－2005研究从2005年12月开始，研究2－CdA＋Ara－C的二线治疗方案。LCH－HCT研究从2006年开始，研究RIC－SCT治疗的1～3年的无病存活率。

2．在2009年国际组织细胞协会《郎格罕细胞组织细胞增生症评估与治疗指南》中，反映了LCH－Ⅰ、LCH－S－98、LCH－Ⅱ、LCH－Ⅲ、DAL－HX83/90临床研究的结果。由于LCH－Ⅳ研究、LCH－S－2005研究、LCH－HCT研究尚未结束或发表成果，在该指南中仅简单提及。该指南强调：① 与总疗程6个月的化疗相比，总疗程12个月的化疗可减少疾病的复发率。② 在MS－LCH患者，不论是否有"危险器官"受累，如诱导方案6周治疗有效，则有很好的长期存活率。③ VBL＋泼尼松的诱导方案已被证实有效，并且不良反应很少，因此作为所有MS－LCH患者的初治疗法。④ 如果MS－LCH有"危险器官"受累者应用诱导方案6周无效，则预后较差，需要第2疗程的早期强化治疗。⑤ SS－LCH伴有多病灶骨骼损害、特别部位损害、可危及CNS的损害者，治疗后的预后好，但有30%～50%的复发率。这些患者有40%的可能发生尿崩症或其他内分泌疾病，以及实质性脑病。在基底核和小脑发生实质性脑病有很大危险性。对这些患者的治疗目的是防止再发、尿崩症和永久性不良结局。

（吴升华　董　玲）

第十六节　非霍奇金淋巴瘤

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma，NHL)是起源于淋巴系统器官的淋巴组织细胞，在分化发育过程中发生恶变而产生了包括所有未归类于霍奇金病的恶性淋巴瘤。恶性淋巴瘤发病率占儿童肿瘤的第3位，仅次于白血病和颅内肿瘤。根据组织细胞学的特点分为霍奇金淋巴瘤（霍奇金病）和非霍奇金淋巴瘤。本节讨论后者。1999年WHO公布的《淋巴组织与造血组织肿瘤分类》中，已经无"恶性组织细胞病"这一名称，因为通过现代实验技术，已明确以往诊断的"恶性组织细胞病"，实质为间变性大细胞型淋巴瘤和噬血细胞淋巴组织细胞增生症(HLH)。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1．临床表现　① 可有不规则发热、盗汗、消瘦、食欲不振。② 常有浅表淋巴

结无痛性肿大，以颈部为主，可侵犯咽淋巴环、纵隔淋巴结、腹部淋巴结、皮肤、骨骼、骨髓、睾丸、中枢神经系统等。③ 表现多样化，可有胃肠道症状，腹部肿块、肝脾大、咳嗽、气促、耳痛、皮下肿块等。影像学检查有助于全面了解病变范围。③ 晚期全血细胞减少，骨髓象可转化为典型白血病象。

2. 病理检查　淋巴结活检或手术肿块的病理检查证实有 NHL 的病理改变，进行病理分型、免疫分型和分子生物学检测。

具有上述第 1、2 项，可诊断为非霍奇金淋巴瘤。

（二）分期诊断　引自 2011 年中华医学会儿科学分会血液学组《儿童非霍奇金淋巴瘤诊疗建议》。

1. Ⅰ期　除外纵隔及腹部起源的单个淋巴结外肿块或单个淋巴结解剖区受累。

2. Ⅱ期　横膈同侧病变，≥1 个淋巴结或淋巴结外肿块伴有区域淋巴结浸润；胃肠道原发（通常为回盲部）病变，伴或不伴系膜淋巴结浸润，手术已完全切除。

3. Ⅲ期　横膈两侧有病变，所有原发于胸腔的病变，所有未能手术切除的广泛腹腔病变，所有脊椎旁或硬膜外肿瘤。

4. Ⅳ期　有中枢神经系统浸润或骨髓浸润。

（1）中枢神经系统浸润（中枢浸润）：是指存在以下任何 1 项：① 脑脊液标本离心发现淋巴瘤细胞；② 有明确的中枢神经系统受累症状和（或）体征，如颅神经瘫痪，并且不能用其他原因解释；③ 脊髓浸润；④ 孤立性颅内肿瘤占位性病变。

（2）骨髓浸润：是指存在以下任何一项：① 骨髓穿刺涂片见肿瘤细胞（通常为≥5%的淋巴系幼稚细胞）；② 骨髓活检发现局灶性肿瘤细胞浸润。

（三）WHO－2008 儿童淋巴瘤分型

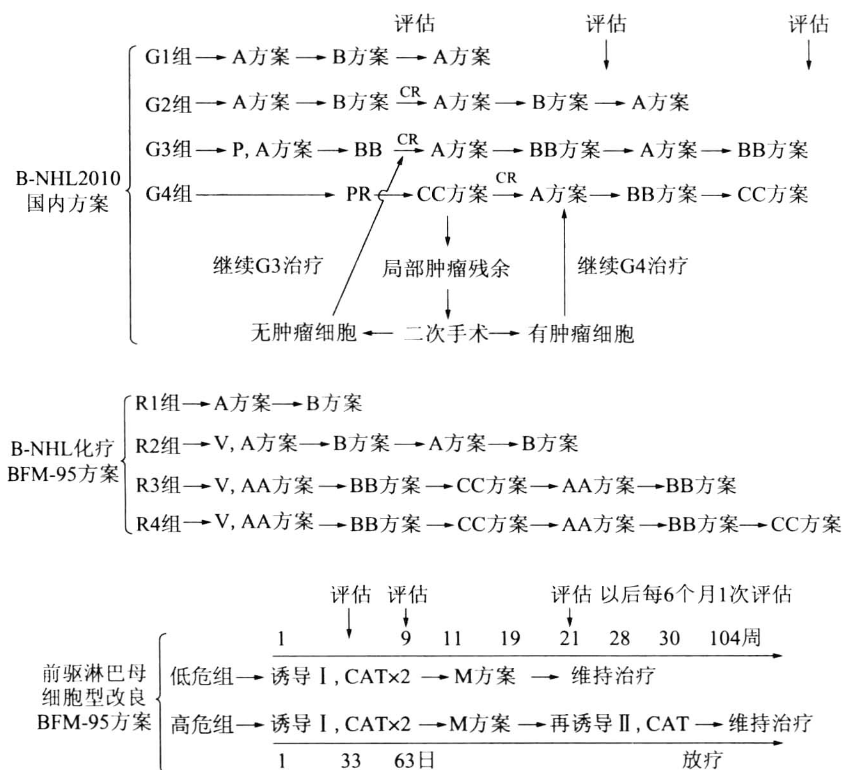
1. 前驱淋巴母细胞型　① 前驱 B 淋巴母细胞型白血病/淋巴瘤；② 前驱 T 淋巴母细胞型白血病/淋巴瘤。

2. 成熟 B、T/NK 淋巴细胞型

（1）成熟 B 淋巴细胞型：① 非霍奇金淋巴瘤：Burkitt 型；弥漫大 B 细胞型；纵隔（胸腺）原发大 B 细胞型；ALK^+ 大 B 细胞型；B 细胞型未能进一步分类，介于弥漫大 B 细胞型和 Burkitt 型之间；B 细胞型未能进一步分类，介于弥漫大 B 细胞型和经典型霍奇金淋巴瘤之间；儿童结节性边缘区 B 细胞淋巴瘤；儿童滤泡型淋巴瘤；② 霍奇金淋巴瘤：结节性淋巴细胞优势型、经典型（分为结节坏死型、淋巴细胞丰富型、淋巴细胞消减型、混合细胞型）。

（2）成熟 T/NK 淋巴细胞型：① ALK^+ T 细胞性间变性大细胞型；② ALK^- T 细胞性间变性大细胞型；③ 结外 NK/T 细胞淋巴瘤-鼻咽部；④ 儿童全身性 EBV 阳性 T 细胞型淋巴组织增生性疾病；⑤ 痘疱状淋巴瘤；⑥ 外周 T 细胞型淋巴瘤。

【治疗程序】



【治疗方案】　引自2011年中华医学会儿科学分会血液学组《儿童非霍奇金淋巴瘤诊疗建议》。

（一）治疗原则与急诊处理

1. 化疗　治疗方法以化疗为主。根据病理及免疫分型、不同临床分期及分组采用相应治疗方案。

2. 放疗　不推荐常规放疗。存在中枢神经系统浸润、脊髓肿瘤压迫症、化疗后局部残留病灶、需姑息治疗等特殊情况时，根据临床情况决定是否放疗。

3. 手术　主要用于下列情况：① 手术活检：尽量争取获得足够组织标本，以明确病理诊断及分型，如肿块较小并为局限性病变，可将肿块完全切除。如估计肿块不能完全切除，应进行小切口活检术。不推荐肿瘤部分或大部切除术。② 急腹症：出现肠套叠、完全性肠梗阻、肠穿孔、严重胃肠道出血等外科急腹症时，应考虑急诊手术。③ 二次活检及手术：化疗3个疗程后仍存在稳定残留病灶时，应考虑再次手术切除病灶，同时进行病理评估，为进一步治疗提供依据。

4. 急诊处理

(1) 部分儿童 NHL 临床进展极快，应尽快完成各项检查明确诊断。如为巨大纵隔肿块伴有气道及上腔静脉压迫症状，无外周淋巴结肿大，骨髓或体液的细胞形态及免疫学检查也不能明确诊断时，可选择性采取纵隔镜活检、胸骨旁切口活检或肿块切割针穿刺活检。

(2) 如病情危重，且经评估全身麻醉可能危及生命，临床表现及影像学检查符合 NHL，为抢救生命可予以紧急低剂量化疗，如成熟 B－NHL 治疗方案中的 P 化疗。12～24 小时后多数患儿的压迫症状可得到有效缓解。病情稳定后及时进行活检(化疗 24～48 小时内)，尽最大可能获得明确的病理诊断。

(3) 大量胸腔积液或心包积液时，可引流改善症状。

(4) 对明确诊断的肿瘤负荷较大(巨大肿块、肝脾大、外周白细胞>50×10^9/L)的患儿，应尽早给予 3～7 日低强度化疗，如 B－NHL 治疗方案中的 P 化疗，同时充分水化(每日 3 000 ml/m^2)，应用 5%碳酸氢钠每日 5 ml/kg 碱化尿液、别嘌呤醇每日 10 mg/kg 抑制过多的尿酸形成，密切监测并维持水电解质平衡，保证每小时尿量>3 ml/kg。如有少尿给予呋塞米(速尿)，每次 1 mg/kg。以预防和处理肿瘤细胞溶解综合征。因输入液体多可致原有的胸腹腔积液增多，必要时可留置引流管。

(5) 如有肾脏浸润或肾功能不全，应禁止在 CT 检查时使用造影剂，以免加重肾功能不全。

(6) 对有椎管内硬膜外肿块压迫造成截瘫者，应及时化疗，必要时可考虑局部放疗或减压性手术。

5. 支持治疗

(1) 治疗期间及治疗结束后 3 个月，给予复方磺胺甲噁唑(SMZco)每日 25～50 mg/kg，分 2 次口服，每周连续 3 日。大剂量甲氨蝶呤治疗前 24 小时至甲氨蝶呤血浓度降至<0.1 μmol/L 期间停用。

(2) 酌情应用粒细胞刺激因子(G－CSF)或粒单核细胞刺激因子(GM－CSF)，每日 3～10 μg/kg。

(3) 血小板减少并有活动性出血，或血小板<10×10^9/L，或血小板<20×10^9/L并伴有发热时可酌情输注血小板。

6. 治疗方案　对成熟 B 细胞型 NHL，推荐欧洲白血病研究协作组(BFM)或国内方案。对淋巴母细胞型 NHL，推荐改良 BFM 淋巴母细胞型 NHL 方案。

(二) 成熟 B 细胞型 NHL 治疗方案一(B－NHL2010 国内方案)

1. 适应证

(1) 未治疗的成熟 B 细胞型 NHL：① Burkitt 型；② 弥漫大 B 细胞型；③ 纵隔(胸腺)原发大 B 细胞型；④ ALK^+ 大 B 细胞型；⑤ B 细胞型未能进一步分类，介于弥漫大 B 细胞型和 Burkitt 型之间；⑥ B 细胞型未能进一步分类，介于弥漫大 B 细胞型和经典型霍奇金淋巴瘤之间。

（2）未治疗的成熟 T 细胞型 NHL：① ALK^{+} T 细胞性间变大细胞型；② ALK^{-} T细胞性间变大细胞型。

（3）各脏器功能基本正常。

（4）排除疾病：无先天性免疫缺陷病，无器官移植史，非第 2 肿瘤。

2. 分组及治疗计划

（1）分组：① G1 组：手术已完全切除肿块的Ⅰ、Ⅱ期，乳酸脱氢酶（LDH）正常。② G2 组：LDH 小于正常 2 倍的Ⅰ、Ⅱ期，手术未完全切除。③ G3 组：Ⅲ、Ⅳ期，LDH 大于正常 2 倍。④ G4 组：2 个疗程未获完全缓解者。

（2）治疗计划　见治疗程序。图中 CR 为完全缓解，PR 为部分缓解。初诊时无 G4 组，第 1 次评估 PR 者进入 G4 组。中枢浸润者在化疗结束后，进行头颅放疗 12 Gy（年龄 24～36 个月）或 18 Gy（年龄＞36 个月），24 个月以下患儿不推荐头颅放疗。二次手术后病理检查仍见肿瘤细胞者，在化疗结束后可考虑自体造血干细胞移植。

（3）化疗方案　化疗剂量与时间安排见表 10－4。鞘内化疗（IT）剂量见表10－5。

表 10－4　B－NHL 化疗方案一（B－NHL2010 国内方案）

	药　物	剂　量	给药时间（第 x 日）
诱导治疗 P	环磷酰胺	300 mg/（m^2·d），静滴 2 h	1
（3～7 日接 A 方案）	长春新碱	1.5 mg/m^2，静注（最大量 2 mg）	1
	泼尼松	45 mg/（m^2·d），分 3 次口服	1，2，3，4，5，6，7
	IT[a]		
A 方案	环磷酰胺	800 mg/（m^2·d），静滴 2 h	1
		200 mg/（m^2·d），静滴 2 h	2，3，4
	长春新碱	1.5 mg/m^2，静注（最大量 2 mg）	1，8，15
	阿霉素	20 mg/m^2（m^2·d），静滴 2 h	1，2
	阿糖胞苷[b]	500（1 500）mg/m^2，静滴 2 h/q12 h×2 次	1
	泼尼松	60 mg/（m^2·d），分 3 次口服	1，2，3，4，5，6，7
	IT[a]		1（G1 组） 1（G2 组，第 1 个疗程第 8 日加 1 次） 1，8（G3 组）
B 方案	异环磷酰胺	1 200 mg/（m^2·d），静滴 2 h	1，2，3，4，5
	美斯钠（美安）	300 mg/m^2，静注，第 0、3、6、9 h	1，2，3，4，5
	依托泊苷	60 mg/（m^2·d），静滴 2 h	1，2，3
	甲氨蝶呤[c]	300 mg/（m^2·d），静滴 3 h	1
	长春新碱	1.5 mg/m^2，静注（最大量 2 mg）	8
	泼尼松	60 mg/（m^2·d），分 3 次口服	1，2，3，4，5，6，7
	IT[a]		
BB 方案	异环磷酰胺	1 200 mg/（m^2·d），静滴 2 h	1，2，3，4，5
	美斯钠	300 mg/m^2，静注，第 0、3、6、9 h	1，2，3，4，5



续 表

	药 物	剂 量	给药时间(第 x 日)
	依托泊苷	60 mg/(m^2·d),静滴 2 h	1,2,3
	甲氨蝶呤[d]	3 000 mg/(m^2·d),静滴 24 h	1
	四氢叶酸钙	15 mg/m^2,静注,第 42 h 起 q 6 h×4	
	长春新碱	1.5 mg/m^2,静注(最大量 2 mg)	8
	泼尼松	60 mg/(m^2·d),分 3 次口服	1,2,3,4,5,6,7
	IT[a]		1,8
CC 方案	顺铂	100 mg/(m^2·d),静滴 2 h	1
	地塞米松	12.5 mg/(m^2·d),分 3 次口服	1,2,3,4,5
	依托泊苷	100 mg/(m^2·d),静滴 2 h	3,4,5
	阿霉素	30 mg/(m^2·d),静滴 2 h	1
	IT[a]		1,8

注:每 1 个疗程 21 日,并且粒细胞绝对计数达 0.8×10^9/L、血小板达 100×10^9/L 时可进入下一个疗程。除了长春新碱类和鞘注外,所有药物剂量根据体表面积调整。IT[a]:鞘内化疗剂量见表 10-5。中枢浸润者隔日鞘注直至正常,接着每周 2 次,再每周 1 次,共 8 次。阿糖胞苷[b]:第 2 个疗程起增加至 1 500 mg/m^2。甲氨蝶呤[c]:42 小时检测甲氨蝶呤血浓度,如>0.1 μmol/L需四氢叶酸钙(CF)解救。甲氨蝶呤[d]:10%静滴 30 分钟,90%静滴 23.5 小时,42 小时后 CF 解救,剂量根据甲氨蝶呤血浓度调整。42 小时甲氨蝶呤血浓度应<1 μmol/L;如为 1~2 μmol/L 时 CF 剂量为每次 30 mg/m^2,q 6 h×4 次;2~3 μmol/L 时 CF 剂量为每次 45 mg/m^2,q 6 h×4 次。以此类推,见表 10-6。72 小时甲氨蝶呤血浓度应<0.1 μmol/L,如为 0.1~0.2 μmol/L 时 CF 剂量为每次 15 mg/m^2;0.2~0.3 μmol/L 时 CF 剂量为每次 30 mg/m^2。以此类推,直至<0.1 μmol/L。

表 10-5 方案一鞘内化疗剂量(mg)

年 龄	甲氨蝶呤	阿糖胞苷	地塞米松
<12 个月	6	15	2.5
12~36 个月	9	25	2.5
>36 个月	≤12.5	35	5.0

表 10-6 甲氨蝶呤化疗时四氢叶酸钙(CF)解救方法及剂量

甲氨蝶呤血浓度(μmol/L)		CF 每次量(mg/m^2)
42 小时	72 小时	
<0.1	<0.1	停止解救
0.1~1.0	0.1~0.2	15(BFM-95 方案中为 30)
1.0~2.0	0.2~0.3	30
2.0~3.0	0.3~0.4	45
3.0~4.0	0.4~0.5	60
4.0~5.0	0.5~0.6	75
>5.0		甲氨蝶呤血浓度×体重(kg)

（三）成熟B细胞型NHL治疗方案二(BFM－95方案)

1. 适应证　同方案一。

2. 分组　① R1组：手术已完全切除肿块的Ⅰ、Ⅱ期。② R2组：手术未完全切除的Ⅰ、Ⅱ期。LDH<500 U/L的Ⅲ期。③ R3组：LDH为500～1 000 U/L的Ⅲ期。Ⅳ期和B细胞白血病并且LDH<1 000 U/L并且中枢无浸润。④ R4组：Ⅳ期和B细胞白血病并且LDH≥1 000 U/L和(或)中枢无浸润。

3. 治疗计划　见治疗程序。

4. 化疗方案　化疗剂量与时间安排见表10－7。鞘内化疗(IT)剂量见表10－8。

表10－7　B－NHL化疗方案二(BFM－95方案)

	药　物	剂　　量	给药时间(第x日)
诱导治疗V	环磷酰胺	200 mg/(m^2·d),静滴1 h	1,2
	长春新碱[a]	1.5 mg/m^2,静注	1
	地塞米松	5 mg/(m^2·d),分3次口服	1,2
		10 mg/(m^2·d),分3次口服	3,4,5
	IT[b]		1
A方案	异环磷酰胺	800 mg/(m^2·d),静滴1 h	1,2,3,4,5
	长春新碱[a]	1.5 mg/m^2,静注	1
	依托泊苷	100 mg/(m^2·d),静滴1 h	4,5
	阿糖胞苷	150 mg/m^2,静滴1 h/q 12 h×4次	4,5
	地塞米松	10 mg/(m^2·d),分3次口服	1,2,3,4,5
	甲氨蝶呤[c]	1 g/(m^2·d),静滴4 h	1
	IT[b]		1
B方案	环磷酰胺	200 mg/(m^2·d),静滴1 h	1,2,3,4,5
	阿霉素	25 mg/(m^2·d),静滴1 h	4,5
	甲氨蝶呤[c]	1 g/(m^2·d),静滴4 h	1
	长春新碱[a]	1.5 mg/m^2,静注	1
	地塞米松	10 mg/(m^2·d),分3次口服	1,2,3,4,5
	IT[b]		1
AA方案[d]	异环磷酰胺	800 mg/(m^2·d),静滴1 h	1,2,3,4,5
	长春新碱[a]	1.5 mg/m^2,静注	1
	依托泊苷	100 mg/(m^2·d),静滴1 h	4,5
	阿糖胞苷	150 mg/m^2,静滴1 h/q 12 h×4次	4,5
	地塞米松	10 mg/(m^2·d),分3次口服	1,2,3,4,5
	甲氨蝶呤[c]	5 g/(m^2·d),静滴24 h	1
	IT[b]		1
BB方案[d]	环磷酰胺	200 mg/(m^2·d),静滴1 h	1,2,3,4,5
	阿霉素	25 mg/(m^2·d),静滴1 h	4,5

续 表

	药 物	剂 量	给药时间(第 x 日)
CC 方案[d]	甲氨蝶呤[c]	5 g/(m² · d),静滴 24 h	1
	长春新碱[a]	1.5 mg/m²,静注	1
	地塞米松	10 mg/(m² · d),分 3 次口服	1,2,3,4,5
	IT[b]		1
	长春地辛[e]	3 mg/m²,静注	1
	地塞米松	20 mg/(m² · d),分 3 次口服	1,2,3,4,5
	依托泊苷	100 mg/(m² · d),静滴 q 12 h×5 次	3,4,5
	阿糖胞苷	3 g/m²,静滴 3 h,q 12 h×4 次	1,2
	IT[b]		5

注:长春新碱[a]:最大剂量为 2 mg,R1 组不用长春新碱。IT[b]:鞘内注射剂量见表 10-8,A、B、AA 和 BB 方案中,大剂量甲氨蝶呤开始后 24 小时进行鞘内注射。甲氨蝶呤[c]:1 g/m²时静滴 4 小时,5 g/m²时 10%静滴 30 分钟,90%静滴 23.5 小时,42 小时应用 CF 每次 30 mg/m²(甲氨蝶呤 1 g/m²时 CF 为每次 15 mg/m²),48、54 小时应用 CF 每次 15 mg/m²解救 q 6 h×4 次。CF 剂量调整同方案一,详细见表 10-3。[d]中枢神经系统浸润患儿在 AA 和 BB 方案中第 2、3、4、5 日脑室内给甲氨蝶呤 3 mg+甲泼尼龙 2.5 mg,第 6 日给阿糖胞苷 30 mg;在 CC 方案中第 3、4、5、6 日脑室内给甲氨蝶呤 3 mg+甲泼尼龙 2.5 mg,第 7 日给阿糖胞苷 30 mg。长春地辛[e]:最大剂量为 5 mg。

表 10-8 方案二鞘内化疗剂量(mg)

年 龄	甲氨蝶呤	阿糖胞苷	地塞米松
<12 个月	6	15	5
12~36 个月	9	25	8
>36 个月	≤12	30	10

(四) 前驱淋巴母细胞型 NHL 治疗方案(改良 BFM-95 方案)

1. 适应证 ① 前驱 B 淋巴母细胞型淋巴瘤;② 前驱 T 淋巴母细胞型淋巴瘤。③ 骨髓幼稚细胞<30%。④ 无先天性免疫缺陷病,无器官移植史,非第 2 肿瘤。

2. 分组 ① 低危组:Ⅰ、Ⅱ期。② 高危组:Ⅲ、Ⅳ期。

3. 治疗计划 见治疗程序。低危组在诱导第 33 日评估肿瘤缩小少于 70%时,进入高危急性淋巴细胞白血病(ALL)的治疗方案。第 63 日评估仍有局部残留时,进行再次活检,残留组织中无肿瘤细胞者继续原方案,仍有肿瘤细胞者进入高危组治疗方案。仅中枢浸润的患儿,再诱导Ⅱ、CAT 治疗后进行头颅放疗 1 200 cGy(年龄 24~36 个月)或 1 800 cGy(年龄>36 个月),24 个月以下患儿不推荐头颅放疗。睾丸放疗,仅用于再诱导治疗后睾丸活检仍有肿瘤浸润者,或双侧睾丸复发者,总剂量 2 000 cGy,治疗总时间 24 个月。如治疗期间因特殊临床情况延长休疗期者,维持治疗期间应按实际用药时间延期。

4. 化疗方案 化疗剂量与时间安排见表 10 - 9。鞘内化疗(IT)剂量见表 10 - 5。甲氨蝶呤化疗时 CF 解救方法及剂量见表 10 - 6。

表 10 - 9 前驱淋巴母细胞型 NHL 化疗方案(改良 BFM - 95 方案)

	药 物	剂 量	给药时间(第 x 日)
诱导治疗 I	泼尼松	60 mg/(m^2 · d),分 3 次口服	1~28,减停 9 日
	长春新碱	1.5 mg/m^2(最大量 2 mg),静注	8,15,22,29
	柔红霉素[a]	30 mg/(m^2 · d),静滴 2 h	8,15,22,(29)
	门冬酰胺酶	6 000 U/(m^2 · d),肌注或静滴	9,12,15,18,21,24,27,30
	IT		1,15,29(中枢浸润加 8,22)
CAT 方案	环磷酰胺	1 000 mg/(m^2 · d),静滴 2 h	1
(2 个疗程)	美斯钠	400 mg/m^2,静注,第 0、4、8 h	1
	阿糖胞苷	75 mg/(m^2 · d),皮下每日 1 次	3~6,10~13
	6 -巯基嘌呤	50 mg/(m^2 · d),睡前空腹口服	1~14
	IT		10
M 方案	6 -巯基嘌呤	25 mg/(m^2 · d),睡前空腹口服	1~56
	甲氨蝶呤[b]	5 g/(m^2 · d),静滴 24 h	8,22,36,50
	IT		8,22,36,50
再诱导 II	地塞米松	10 mg/(m^2 · d),分 3 次口服	1~7,15~21
(I+II 期不用)	长春新碱	1.5 mg/m^2(最大量 2 mg),静注	1,8,15,22
	阿霉素[a]	30 mg/(m^2 · d),静滴 2 h	1,8,15,(29)
	门冬酰胺酶[c]	10 000 U/(m^2 · d),肌注或静滴	1,3,5,7,9,11,
CAT 方案	环磷酰胺	1 000 mg/(m^2 · d),静滴 2 h	1
(I+II 期不用)	美斯钠	400 mg/m^2,静注,第 0、4、8 h	1
	阿糖胞苷	75 mg/(m^2 · d),皮下每日 1 次	3~6,10~13
	6 -巯基嘌呤	50 mg/(m^2 · d),睡前空腹口服	1~14
	IT		3,10
维持治疗	甲氨蝶呤	20 mg/m^2,每周 1 次口服	连续应用
	6 -巯基嘌呤	50 mg/(m^2 · d),睡前空腹口服	连续应用
	长春新碱	1.5 mg/m^2,静注,每 8 周用 1 次	
	地塞米松	6 mg/(m^2 · d),tid,每 8 周口服 5 日	
	IT		每 8 周 1 次,I、II 期 11 次,III、IV 期 17 次,中枢浸润加至 20 次

注:每疗程进入下一疗程时需粒细胞绝对计数达 0.8×10^9/L、血小板达 100×10^9/L。除了长春新碱类和鞘注外,所有药物剂量根据体表面积调整。柔红霉素[a]和阿霉素[a]:如患儿条件允许,第 29 日加 1 次。甲氨蝶呤[b]:10%静滴 30 分钟,90%静滴 23.5 小时,42 小时应用 CF 每次15 mg/m^2解救,q6 h×4 次。剂量根据甲氨蝶呤血浓度调整,同方案一,详细见表 10 - 6。门冬酰胺酶[c]:过敏时改用欧文菌(Erwinia carotovora)来源制剂。

【疗效观察与随访】

1. 疾病状态评估标准

（1）完全缓解（CR）：CT 或 MRI、脑脊液、体检均未发现残留肿瘤迹象，骨髓涂片幼稚淋巴细胞＜5%，或经病理证实残留病灶无肿瘤细胞，并维持 1 个月以上。

（2）部分缓解（PR）：肿瘤缩小＞50%，但未达到 CR 标准，无新发或重新进展病灶，骨髓涂片幼稚淋巴细胞＜5%，脑脊液必须无肿瘤细胞，并维持 1 个月以上。

（3）无进展（PF）：所有可检测的病灶减少＜50%，无新发或重新进展病灶。

（4）进展（DP）：原有疾病状态基础上的进展或出现新病灶。

2. 随访　治疗结束时进行全面评估，以后第 1 年每月随访 1 次，第 2、3 年每 3 个月随访 1 次，第 4、5 年每 6 个月随访 1 次。随访时进行常规体格检查、血常规、血沉、生化检查及相关影像学检查。如果行放疗，至少每年复查 TSH 等内分泌功能检查。

3. 预后　影响 NHL 预后的因素比较复杂，主要包括病理类型、分期、一般状况、有无全身症状、有无巨大肿块、初发年龄等。国际预后指数（IPI）是根据发病年龄、分期、血清 LDH、体能状态和初发时结外病变的累及数目，将患者分成 4 个危险组。他们认为年龄＞60 岁、Ⅲ或Ⅳ期、血清 LDH 升高、结外病变＞1 处及体能状态 2 度等均为不利因素。此外，血清 β_2 微球蛋白水平亦可作为预后的辅助指标。

【治疗经验与解析】

1. 中、高度恶性 NHL 大多对化疗敏感，但易复发，有条件时主张早期造血干细胞移植。移植方法以异基因造血干细胞移植为优，但治疗相关死亡率较高。自体造血干细胞移植风险小，移植成功率高，对早期淋巴瘤效果较好，但对Ⅲ、Ⅳ期患者，因自体骨髓的肿瘤细胞污染概率高，易致复发。复发或难治性病例应先进行 2～3 个强化再诱导，尽可能减少体内肿瘤负荷后再移植。经典的预处理方案是环磷酰胺＋全身照射或全淋巴照射。环磷酰胺每日 60 mg/kg 静脉滴注 2 日，全身照射 10～12 Gy 用 1 日。Anderson 肿瘤中心设计了 CBV 方案，用法为环磷酰胺每日 1.5 g/m^2 静脉滴注 4 日，依托泊苷每日 250～400 mg/m^2 静脉滴注 4 日，卡莫司汀（卡氮芥）每日 300 mg/m^2 静脉滴注 1 日。由于不用放射线和毒性相对较低，因此得到广泛应用。很多预处理方案在此基础上改良。一般建议没有放射治疗史的患者可采用环磷酰胺＋全身照射或全淋巴照射为基础的方案，否则应用超剂量联合化疗方案。移植后的过继免疫治疗亦受到重视，如白细胞介素-2、干扰素等的应用。因为低度恶性 NHL 患者有较长的生存期，即使不能缓解，带瘤生存其 5 年生存率仍较高。因此，近年主张低度恶性 NHL 不强调积极治疗，仅对年轻病例或某些进展型病例或复发后 CR 时进行干细胞移植。

2. 美国儿童肿瘤协作组（COG）已明确在儿童 B-NHL 化疗中应用抗 CD20 抗体（利妥昔单抗，Rituximab，商品名为美罗华）。目前美罗华主要应用于表达 CD20抗原的低度恶性或难治性 NHL，与化疗联合应用可增加疗效，这在成人低度

恶性 NHL 中已得到证实。由于初发儿童 NHL 多数为高度恶性，肿瘤负荷较大，但对化疗十分敏感，因此美罗华不作为一线治疗药物，在有 CD20 抗原表达的低度恶性和复发患者中可考虑应用。

3. 2008 年美国国家癌症综合网(NCCN)发布的《非霍奇金淋巴瘤治疗指南第 2 版》中强调：① 骨髓活检：除常规检查外，NHL 患者在治疗前都应进行骨髓活检或穿刺，以明确是否存在骨髓侵犯。② 肝炎病毒检测：治疗前应进行乙型肝炎病毒的表面抗原、表面抗体、核心抗原和核心抗体的检测；而对丙型肝炎指标的检测，只要求在高危个体中进行。如果乙型肝炎患者必须进行化疗或者使用利妥昔单抗，应在化疗或免疫化疗前进行预防性的抗病毒治疗，以降低乙型肝炎病毒被激活的风险。而且对于携带肝炎病毒的患者，治疗过程中应避免使用肾上腺激素。③ 正电子发射断层扫描(PET)或 PET - CT：已用于临床分期和疗效评价。第 3 版指南推荐苯达莫司汀在 NHL 中应用。

第十七节 霍奇金淋巴瘤

霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)，又称霍奇金病(Hodgkin's disease, HD)，是起源于淋巴系统器官的淋巴组织细胞，在分化发育过程中发生恶变，而出现以司-瑞细胞(Sternberg-Reed cell)为特征的恶性淋巴瘤。根据恶性淋巴瘤组织细胞学的特点分为霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤，本节讨论前者。霍奇金淋巴瘤多见于 5 岁以上儿童，男性多于女性。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 临床表现 ① 可有不规则发热、盗汗、消瘦、食欲不振。② 常有浅表淋巴结无痛性肿大，以颈部为主，可侵犯纵隔淋巴结、腹部淋巴结、肝脾、骨骼、骨髓、肺、中枢神经系统等。③ 血象、骨髓穿刺或活检，可发现司-瑞细胞。

2. 病理检查 淋巴结活检或手术肿块的病理检查证实有 HD 的病理改变，进行病理分型、免疫分型和分子生物学检测。

具有上述第 1、2 项，可诊断为霍奇金淋巴瘤。

（二）分期诊断 引自《Ann Arbor 霍奇金淋巴瘤分期》。

1. Ⅰ期：病变侵犯一个淋巴结组织或淋巴结外单一部位。

2. Ⅱ期：病变侵犯横隔同侧的 2 个或 2 个以上的淋巴结区，或单个结外脏器加横膈同侧 1 个或 1 个以上淋巴结区受累。

3. Ⅲ期：病变侵犯横隔两侧的淋巴结区，伴有或不伴有结外组织受累。

4. Ⅳ期：淋巴结外组织或器官的弥漫性受累。

以上每期中，无全身症状者为 A 组，有为 B 组。全身症状包括：① 体重下降：就诊前 6 个月内无其他原因体重减轻≥10%；② 发热：原因不明的发热，体温经常

在 38℃以上；③ 盗汗：夜间或入睡时出汗。

【治疗方案】 引自 2007 年美国国家癌症综合网（NCCN）的《霍奇金病诊疗指南》。

（一）治疗原则 目前治疗方案采用全身化疗联合局部放疗。单纯放疗已不是 HD 首选的治疗方案。对于早期患者采用简短的化疗方案，化疗结束后再进行受累区域的补充放疗；延长化疗疗程，提高局部放疗剂量可以改善晚期患者疗效。复发或者难治性 HD 给予常规的非交叉耐药的化疗方案和造血干细胞移植。

（二）化学治疗

1. 化疗方案 常规使用的化疗方案包括 ABVD 和 Standford V 治疗方案。对具有高危因素患者，建议采用剂量增加的 BEACOPP 方案，见表 10－10。

表 10－10 儿童霍奇金淋巴瘤化疗方案

方 案	药 物	剂 量	方 法	给药时间（第 x 日/周）
ABVD	多柔比星（阿霉素）	25 mg/m²	静脉滴注	1,15 日
	博来霉素（平阳霉素）	10 mg/m²	静脉滴注	1,15 日
	长春新碱	1.5 mg/m²（<2 mg）	静脉推注	1,15 日
	达卡巴嗪（氮烯咪胺）	375 mg/m²	静脉滴注	1,15 日
Standford V	氮芥	6 mg/m²	静脉滴注	第 1,5,9 周
	多柔比星	25 mg/m²	静脉滴注	第 1,3,5,7,9,11 周
	长春碱	6 mg/m²	静脉推注	第 1,3,5,7,9,11 周
	长春新碱	1.4 mg/m²（<2 mg）	静脉推注	第 2,4,6,8,10,12 周
	博来霉素	5 mg/m²	静脉滴注	第 2,4,6,8,10,12 周
	依托泊苷（VP－16）	120 mg/m²	静脉滴注	第 3,7,11 周
	泼尼松	40 mg/m²	口服	第 16 周
BEACOPP	博来霉素	10 mg/m²	静脉滴注	8 日
	依托泊苷	100(200)mg/m²	静脉滴注	1～3 日
	多柔比星	25～35 mg/m²	静脉滴注	1 日
	环磷酰胺	650(1 250)mg/m²	静脉滴注	1 日
	长春新碱	1.4 mg/m²（<2 mg）	静脉推注	1 日
	丙卡巴肼（甲基苄肼）	100 mg/m²	口服	1～7 日
	泼尼松	40 mg/m²	口服	1～14 日

2. 分期治疗

(1) ⅠA～ⅡA 期无巨大肿块：选用以下 1 种方案，① 一般给予 4 个疗程 ABVD方案，化疗结束后重新分期，加以放疗巩固。如果不放疗，而患者已完全缓

解(CR),再化疗 2 个疗程。② 如果给予 Standford V 方案 8 周(2 个疗程),化疗结束后重新分期,并在 3 周内对所有受累野进行巩固局部放疗(30 Gy)。

(2) Ⅰ～Ⅱ期合并巨大肿块:选用以下 1 种方案,① 一般给予 4～6 个疗程 ABVD 方案,4 个疗程或化疗完成后重新分期,化疗完成后进行巩固局部放疗。② 如果给予 Standford V 化疗方案 12 周(3 个疗程),化疗完成后重新分期。在 3 周内对所有受累野进行巩固局部放疗,对原发病灶＞5 cm,放射剂量为 36 Gy。

(3) ⅠB～ⅡB 期无大肿块,或Ⅲ～Ⅳ期:选用以下 1 种方案,① 一般给予 6～8 个疗程 ABVD 方案。化疗 4～6 个疗程达 CR 后,再增加 2 个疗程然后重新分期。② 如果给予 Standford V 方案 12 周(3 个疗程),化疗完成后重新分期。在 3 周内对所有受累野进行巩固局部放疗,对原发病灶＞5 cm,放射剂量为 36 Gy。③ BEACOPP 方案(增强剂量)每 3 周进行 1 次。分别在第 4 个疗程和第 8 个疗程后重新分期,完成化疗后对于＞5 cm 的原发病灶行 30～40 Gy 的放疗。

(三) 放射治疗

1. 所有病程阶段合并巨大肿块者　如果用 ABVD 方案治疗,局部放疗剂量为 30～36 Gy;如果用 Standford V 方案治疗,剂量为 36 Gy。

2. 无巨大肿块(Ⅰ～Ⅱ期)　如果用 ABVD 方案治疗,局部放疗剂量为 20～30 Gy;如果用 Standford V 方案治疗,剂量为 30 Gy。

3. 单独放疗　已很少应用。具有良好分期的结节性淋巴细胞优势型 HD (NLPHD),局限于颈部或腹股沟区域,可考虑单独放疗。此外对巨大肿块采取紧急放疗有助于缓解症状和肿块缩小。

(四) 经典型霍奇金病进展或复发的治疗原则

1. 原则　如疾病进展或复发,需重新进行组织活检、重新分期(同初始治疗,包括骨髓活检),移植前考虑做细胞遗传学检查,结合初始治疗情况,给予不同的治疗。如果初始单用放疗,则给予化疗作为治疗方案。

2. 化疗　ABVD 方案至 CR,再继续 ABVD 方案 2 个疗程(总疗程 6～8 个),可进行受累野放疗(如果复发于初始部位以外)。如果获得 CR,继续随访,否则进行自体造血干细胞移植(AHSCT)。如果初始治疗采用单独化疗或放疗与化疗结合作为一线治疗:① 初始分期ⅠA～ⅡA:单独化疗后在初始部位复发,此期适当治疗尚无定论,推荐个体化治疗或考虑放疗。② 所有其他类型:进行 AHSCT± 局部放疗或联合治疗或化疗。再次化疗方案取决于复发的类型和先前药物的使用情况。移植前使用的化疗方案包括 ICE(异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷)、DHAP(地塞米松、卡铂、高剂量阿糖胞苷)、ESHAP(依托泊苷、甲泼尼龙、高剂量阿糖胞苷和顺铂)。研究表明某些晚期复发的患者如果能获得第 2 次 CR,用初始的治疗方案仍可以取得较好的疗效。对诱导失败或早期复发的患者应使用未曾使用的药物,加大剂量并联合造血干细胞移植进行挽救,可参考早已评估的某些方案,包括 miniBEAM(卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷、美法仑)、MINE(美斯钠、异环磷酰

胺、米托蒽醌、依托泊苷)等。

（五）NLPHD的初始治疗原则

1. ⅠA初始治疗　受累野或局部放疗，或观察(如果患者不能耐受局部放疗)。应用PET或PET-CT检查重新分期，若CR或检查阴性，继续观察；若没有达到CR，如果无症状，观察或化疗或局部放疗并随访。

2. ⅡA初始治疗　受累野或局部放疗，或化疗+受累野局部放疗或观察(如果患者不能耐受局部放疗)。应用PET或PET-CT检查重新分期，若CR或检查阴性，继续观察；若没有达到CR，如果无症状，观察或化疗或局部放疗并随访。

3. Ⅰ～ⅡB初始治疗　化疗+受累野局部放疗。应用PET或PET-CT检查重新分期，若CR或检查阴性，继续观察；若没有达到CR，如果无症状，观察或化疗或局部放疗并随访。

4. Ⅲ～ⅣA初始治疗　化疗±局部放疗或观察，或局部放疗(仅适于轻型)，或利妥昔单抗(美罗华)(有症状但不是化疗或观察适应证的患者)。应用PET或PET-CT检查后重新分期，若CR或检查阴性，继续观察；若没有完全达到CR，如果无症状，可观察或化疗或局部放疗并随访。

5. Ⅲ～ⅣB初始治疗　化疗±局部放疗，或用利妥昔单抗(有特定症状但不是化疗适应证的患者)，应用PET或PET-CT检查重新分期，若CR或检查阴性，继续观察；若没有完全达到CR，如果无症状，可观察或化疗或局部放疗并随访。

【疗效观察与随访】

1. 疗效判断　以肿块、肝脾及骨髓情况为基础，HD评价标准：① 完全缓解(CR)：所有的疾病证据消失；② 部分缓解(PR)：检测病变消退并且无新发病灶；③ 稳定(SD)：未能达到部分缓解或进展；④ 复发或进展(PD)：任何新发病灶或病灶较最低水平增长≥50%。

2. 治疗随访

(1) 中期体检：① 实验室检查：全血细胞计数、血沉、生化检查。1～2年内每2～4个月复查1次，3～5年内每3～6个月复查1次；如果行颈部放疗，至少每年复查促甲状腺素(TSH)。② 胸部影像学检查：胸部X线或CT，在2～3年期间每3～6个月1次，此后每年根据临床需要进行评估。腹腔和骨盆的CT，前2～3年每3～12个月1次，然后每年1次，连续5年。

(2) 5年后疗效监控：① 实验室检查：每年进行全血细胞计数、血小板、血沉、生化检查。如果行颈部放疗，至少每年复查TSH。② 第10年进行极限压力试验和超声心动图检测。③ 根据情况进行胸部影像学检查。对选择性病例接种脑膜炎球菌+流感疫苗。高危患者每年接种流感疫苗(尤其接受博来霉素化疗或胸部放疗的患者)。如果患者进行脾放疗或以前行过脾切除术，每5～7年进行肺炎球菌疫苗再接种。

3. 预后　儿童HD在目前治疗下已获得非常好的预后，Ⅰ、Ⅱ期患者5年生

存率已达 90%以上;Ⅲ、Ⅳ期的 HD,接受联合化疗及放疗,其 5 年生存率也达 93%~97%。10 年内无复发者占 50%以上。不良预后相关因素包括:① 男性;② ⅡB、Ⅲ、Ⅳ期;③ 巨大纵隔肿块;④ 外周血白细胞>13.5×10^9/L;⑤ Hb<110 g/L。5 年无病生存率,具有上述 0~1 项者达 94%,具有上述 2 项者 85%,具有上述 3 项者 71%,具有上述 4~5 项者 49%。

【治疗经验与解析】

1. 2007 年 NCCN《霍奇金病诊疗指南》提出了经典型霍奇金病的新疗法,同时单独列出 NLPHD 的治疗策略,认为烷化剂是 NLPHD 化疗的首选。对巨大肿块的 RT 剂量从 20 Gy 棋高到 30 Gy。即使是低危组,包括ⅠA、ⅡA,治疗方案应采用局部放疗联合全身化疗。单纯放疗已不再作为治疗霍奇金病的首选方案。同时取消了"中期重新评价"的建议。

2. 随着霍奇金病患儿疗效的不断提高,生存率及生存时间明显改善,治疗的相关并发症成为患儿的主要死因。常见的化疗和放疗的晚期并发症主要包括:软组织和骨骼的生长损伤、甲状腺功能紊乱、性腺功能紊乱、心肺毒性、继发恶性肿瘤、健康功能状态损伤或下降。对这些并发症进行适当的干预和防治能有效提高患儿的生存率。目前减少化疗药物的剂量以便降低药物的不良反应的治疗方案正在探索中。随着对司-瑞细胞生物学作用机制的揭示,分子靶向治疗也将在 HD 的治疗中得到深入的研究。

(张 融 吴升华)

第十八节 巨噬细胞活化综合征

巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome, MAS)是风湿性疾病时,NK 细胞和细胞毒 T 细胞功能降低和(或)穿孔素(perforin)蛋白表达减少,导致 $CD8^+$ T 细胞增生和产生大量炎症因子,从而引起巨噬细胞大量增生和持续活化状态的一种严重的风湿性疾病并发症。本病可并发于各种风湿性疾病,如幼年特发性关节炎全身型(SJIA)、系统性红斑狼疮、皮肌炎、川崎病等。噬血细胞淋巴组织细胞增生症(HLH)或称为噬血细胞综合征(HPS)分类为:① 遗传性或原发性 HLH:包括家族性 HLH [Farquhar 病,有穿孔素基因、突触融合蛋白 11(syntaxin 11)、munc13-4 等基因缺陷]、Chediak-Higashi 综合征、Griscelli 综合征、X 连锁淋巴组织增殖性疾病(XLP)、Wiskott-Aldrich 综合征等。② 获得性或继发性 HLH:包括病毒相关性 HLH(如 EB 病毒相关性噬血细胞综合征等)、自身免疫病相关性 HLH(巨噬细胞活化综合征)等。③ 恶性病相关 HLH:如淋巴瘤。1999 年 WHO 公布的《淋巴组织与造血组织肿瘤分类》中,已经无"恶性组织细胞病"这一名称,因为通过免疫表型、染色体、组织化学等现代实验技术,已明确以往诊断的"恶性组织细胞病",实质为间变性大细胞淋巴瘤(属于非霍奇金淋巴瘤的 T 细胞淋巴瘤)和 HLH。病毒相关性 HLH 参见"慢性活动性 EB 病毒感染"一节。

【诊断标准】

（一）噬血细胞淋巴组织细胞增生症诊断标准　引自2004年国际组织细胞协会《遗传性或获得性HLH诊断标准》。

1. 分子生物学诊断符合HLH的基因缺陷。

2. 符合以下诊断标准(1)～(8)条中的5条：

(1) 发热：持续时间≥7日，最高体温≥38.5℃。

(2) 脾大：脾脏肋下≥3 cm。

(3) 血细胞减少：外周血有2系或3系受累，血红蛋白＜90 g/L，血小板＜100×10^9/L，中性粒细胞＜1.0×10^9/L，不是由于骨髓增生减低或增生异常所致。

(4) 高甘油三酯血症和(或)低纤维蛋白原血症：空腹甘油三酯≥3.0 mmol/L或高于同年龄正常值加3个标准差，纤维蛋白原≤1.5 g/L或低于同年龄正常值加3个标准差。

(5) 骨髓、脾、淋巴结或脑脊液发现噬血细胞存在，无恶性病变证据。

(6) NK细胞活性降低或完全缺少。

(7) 血清铁蛋白≥500 μg/L。

(8) 可溶性CD25(可溶性IL-2受体)≥2 400 U/ml。

符合上述标准中第1项或第2项，可诊断为噬血细胞淋巴组织细胞增生症(噬血细胞综合征)。

（二）SJIA合并巨噬细胞活化综合征的诊断标准　引自2005年Ravelli A的《SJIA合并MAS的参考诊断指标》。

1. 临床标准　① 中枢神经系统功能障碍：易激惹、定向力障碍、嗜睡、头痛、抽搐、昏迷。② 出血表现：紫癜、皮下出血、黏膜出血。③ 肝大：肋下≥3 cm。

2. 实验室标准　① 血小板≤262×10^9/L。② 门冬氨酸氨基转移酶＞59 U/L。③ 白细胞≤4×10^9/L。④ 纤维蛋白原≤2.5 g/L。

3. 组织学标准　骨髓细胞学检查有巨噬细胞吞噬血细胞的证据(仅对可疑病例才必须具备)。

凡活动性SJIA患者，具备上述实验室标准≥2项，或临床和(或)实验室标准≥2项，可诊断为SJIA合并巨噬细胞活化综合征。临床参考指标包括高热不退、脾大、全身淋巴结大及不相称的关节症状改善。实验室参考指标包括贫血、血沉下降、丙氨酸氨基转移酶和乳酸脱氢酶增高、黄疸、纤维蛋白降解产物阳性、高甘油三酯血症、高铁蛋白血症(＞1 000 μg/L)、血钠降低、白蛋白降低。

【治疗方案】

（一）一般治疗

1. 去除诱因　触发MAS的诱因包括：① 原发病活动或复发；② 感染：病毒感染尤其是EB病毒、疱疹病毒感染是引起MAS的最常见因素。其他感染有细

菌、真菌，甚至寄生虫感染。③ 药物：传统的非甾体抗炎药物如阿司匹林、布洛芬、吲哚美辛（消炎痛）等，以及病情缓解药如金制剂、柳氮磺胺吡啶、甲氨蝶呤、青霉胺等，以及生物制剂，均可诱发 MAS。怀疑 MAS 时应进行抗病毒等抗感染治疗，停用可疑药物。

2. 对症处理　根据患者器官损害情况、中枢神经系统功能障碍情况、出血情况、血细胞减少情况作相应对症处理，如呼吸循环支持、止惊、输注血小板等处理。

（二）药物治疗

1. 环孢素 A(CSA)　愈来愈多的临床研究证实，CSA 在 MAS 治疗中具有卓越的疗效，应作为 MAS 的首选一线用药。极期患者可静脉给药，每日 2～8 mg/kg，分次静脉滴注。大多患者在用药后 12～48 小时后症状缓解，然后改为每日4～6 mg/kg 分次口服。应根据肾功能调整剂量，监测血药浓度。

2. 糖皮质激素　轻症患儿予泼尼松，每日 1～2 mg/kg 口服，症状、体征和实验室指标好转后减量。重症患儿采用大剂量甲泼尼龙冲击治疗，每日 15～30 mg/kg 静脉滴注，连续使用 3～5 日后改为口服泼尼松维持。部分患者对激素治疗不敏感。

3. 大剂量免疫球蛋白　在 MAS 出现高铁蛋白血症时具有显著效果，在高铁蛋白处于高峰值的 2 日内使用效果尤佳。一般采用每日 1 g/kg 静脉滴注，连用 2 日。

4. 生物制剂　用于无感染患者，可溶性 CD25（可溶性 IL－2 受体）或肿瘤坏死因子（TNF）水平高的患者疗效好。

（1）依那西普（Etanercept）：商品名恩利、益赛普，为重组可溶性肿瘤坏死因子（TNF）受体融合蛋白。剂量为每次 0.4 mg/kg，每次最大剂量＜50 mg，每周 2 次皮下注射。不良反应有注射局部红斑、痛痒，以及胃肠道反应、头痛、呼吸道等感染、贫血、骨髓抑制、心力衰竭、高血压或低血压等。禁用于感染、结核病患者。

（2）英夫利昔单抗（Infliximab）：为人鼠嵌合型抗 TNF 单克隆抗体。每次 3 mg/kg，每 2 周静脉滴注 1 次，每次最大量 10 mg/kg。

（3）其他：白介素－1 受体拮抗剂阿那白滞素（Anakinra，Kineret）、抗可溶性 CD25（白介素－2 受体）单克隆抗体达利珠单抗（Daclizumab，Zenapax，赛尼哌）、白介素－6 受体拮抗剂托西珠单抗（Tocilizumab，Actemra，MRA）、T 细胞抑制剂阿巴西普（Abatacept）、Canakinumab 等，均已用于重症、难治性患者的治疗，有较好疗效。

5. 化学治疗　引自 2004 国际组织细胞协会 HLH 研究小组的《HLH－2004 方案》。

（1）初始治疗（1～8 周）：口服地塞米松，每日 10 mg/m^2 服 2 周，然后剂量减半再服 2 周，然后每日 2.5 mg/m^2 服 2 周，第 7 周每日 1.25 mg/m^2，第 8 周减停。依托泊苷（VP16）静脉滴注，每次 150 mg/m^2，每周 2 次用 2 周，然后改为每周 1 次用

6周。如中性粒细胞<0.5×10^9/L，同时骨髓增生低下，则可开始即为每周1次。CSA初始剂量为每次3 mg/kg，每日口服2次，连服1年。注意血药质量浓度监测，维持血CSA浓度在200 μg/L（肾功能正常者）。如初始治疗2周后神经系统症状持续进展，或脑脊液检查无改善，应用鞘内注射治疗。在第15、22、29、36日进行甲氨蝶呤（MTX）与地塞米松二联鞘注，共4次，剂量参见“急性淋巴细胞白血病”一节。初始治疗期间的支持治疗，包括广谱抗生素的应用、预防性应用磺胺甲基异噁唑、口服抗真菌药物、雷尼替丁或其他保护胃肠道的药物。

（2）维持治疗（9～40周）：除继续口服CSA外，VP16静脉滴注，150 mg/m²，每2周1次共1年。地塞米松口服，每日10 mg/m²，每2周连用3日，共1年。初始治疗和维持治疗期间，每4周1次应用IV IG静脉滴注，每次0.5 g/kg。

6. 抗胸腺球蛋白（ATG）：用法参见“再生障碍性贫血”一节。

（三）其他治疗　包括血浆置换治疗、自体干细胞移植等，为MAS的治疗开辟了新的前景。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　在易合并MAS的风湿性疾病活动时，注意监测MAS早期的实验室指标，如果发现血沉与血小板突然下降、铁蛋白异常升高、乳酸脱氢酶升高、甘油三酯升高、D-二聚体阳性，这些是巨噬细胞活化综合征的先兆，患者可出现高热、肝脾淋巴结肿大、全血细胞减少、肝功能急剧恶化、DIC，可危及生命。在治疗中观察各脏器功能、生命体征、凝血功能等。出院患儿每隔1～3个月门诊随访1次，观察一般临床表现、全身症状、关节表现，实验室炎性指标，末梢血象、尿常规、肝肾功能、血沉、血清铁蛋白等。

2. 预后　MAS可以突然急性发病，进展迅速，预后较差，未治疗者死亡率达20%～60%。早期诊断、早期积极治疗可改善预后。治疗者死亡率8%～22%。国内报道治疗后存活率为70.84%，病死率29.16%。

【治疗经验与解析】

1. MAS与噬血细胞综合征（HPS）表现和治疗相似，主要区别如下：① MAS一定有活动期风湿病作为基础疾病，可发生于任何年龄，无家族史；而原发性HPS绝大多数发病年龄小于1岁，且有家族史，继发性HPS多见于EB病毒相关性HPS；② 中枢神经功能紊乱是MAS诊断的主要临床指标之一；③ MAS临床表现以肝大为突出特点，而HPS诊断则以脾大为主要条件；④ MAS的出血症状、血小板减少、PT、APTT延长，低纤维蛋白原血症常较HPS更明显；⑤ SJIA并发MAS时血白细胞、血小板以及血沉可处于正常范围，甚至暂时高出正常范围，但相对于SJIA活动期已明显降低，认识此变化特点有利MAS的早期诊断和干预。在诊断标准中，HPS的白细胞、血小板、纤维蛋白原比MAS更低；⑥ MAS的血清铁蛋白升高比HPS显著。在MAS急性期，大多数患儿血清铁蛋白>10 000 μg/L，而HPS诊断标准中铁蛋白>500 μg/L即视为有意义的诊断指标。应注意的是，

SJIA 活动期在没有并发 MAS 时，多数患儿的铁蛋白水平可＞500 μg/L；⑦ MAS 的骨髓噬血现象较 HPS 少见，骨髓细胞学检查仅在可疑 MAS 时进行，无骨髓噬血现象不能排除 MAS；⑧ 早期强有力的免疫抑制剂治疗对多数 MAS 患儿有较好疗效，只要注意控制基础疾病活动，就可有效预防 MAS 复发。而原发性（遗传性）HPS 免疫抑制剂治疗仅可暂时缓解病情，真正有效的治疗方法是进行骨髓移植。EB 病毒相关性 HPS 常常病情严重，死亡率亦高。

2. 对于 MAS 的免疫抑制剂治疗，多种药物联合应用比单药疗效好。国内报道，单用甲泼尼龙冲击疗法，治愈率 40%，病死率 60%；应用甲泼尼龙冲击＋CSA，治愈率 92.9%，病死率 7.14%；应用甲泼尼龙冲击＋CSA＋VP16，治愈率 100%，病死率 0。HLH－2004 方案的疗效和存活率高于 HLH－94 方案，目前已替代 HLH－94 方案。

第十九节　嗜酸性粒细胞增多症

嗜酸性粒细胞增多症（eosinophilia）是指由于各种原因致使外周血中嗜酸性粒细胞数量超过正常（≥6%，绝对计数≥0.5×10^9/L）的疾病。根据病因可分为：① 肺嗜酸性粒细胞增多症（嗜酸性粒细胞性肺炎）：包括热带嗜酸性粒细胞增多症（由于寄生虫尤其是丝虫感染，葡萄球菌等细菌、病毒或真菌感染，以及药物、花粉、食物过敏等所致）、Loeffler 综合征（蛔虫、钩虫的幼虫在肺短暂移行所致）、持续性嗜酸性粒细胞增多症（线虫、吸虫等的幼虫在肺长期移行所致）、肺嗜酸性粒细胞增多症伴哮喘或嗜酸性粒细胞增多性哮喘病（肺部曲霉菌感染、吸入真菌孢子等所致）、血管炎伴肺嗜酸性粒细胞增多症（见于结节性多动脉炎等）；② 嗜酸性粒细胞淋巴肉芽肿（Kimura 病）：与自身免疫有关；③ 血管淋巴样增生伴嗜酸性粒细胞增多症（ALHE）：与创伤、感染、雌激素有关；④ 特发性嗜酸性粒细胞增多综合征（IHES）；⑤ 遗传性嗜酸性粒细胞增多症；⑥ 骨嗜酸性肉芽肿：参见“郎格罕细胞组织细胞增多症”一节；⑦ 嗜酸性粒细胞性类白血病反应；⑧ 嗜酸性粒细胞增多症伴恶性疾病：如嗜酸性粒细胞白血病、骨髓增生异常综合征、神经母细胞瘤、肝母细胞瘤、淋巴瘤等。本文仅讨论前 5 类。

【诊断标准】

（一）肺嗜酸性粒细胞增多症

1. 病史　① 根据流行病学史、免疫学检测、变应原检测等，可发现有寄生虫感染，葡萄球菌等细菌、病毒或真菌感染，药物、花粉、食物过敏的证据。② 或有结节性多动脉炎等血管炎的证据，参见“结节性多动脉炎”一节。③ 患者及其家族过去无哮喘史，气候转变与哮喘发作无明显关系。

2. 临床表现　① 临床经过可分为急性型、慢性型（病程＞1 年）与逍遥型。② 多有低热或不发热、倦怠、乏力、恶心、厌食和体重下降，胸闷胸痛、咳嗽或哮喘，

夜间加剧，病情无缓解期。③ 部分患者肺部检查可有干、湿啰音，可有轻度肝脾大与淋巴结肿大、瘙痒性皮疹、关节痛或肌肉疼痛。④ 哮喘者应用抗过敏药物及支气管解痉剂疗效不明显。

3. X线胸片　常见肺纹理增多或弥漫性网状斑块阴影，大多为一时性或游走性炎症改变。

4. 血液检查　① 外周血白细胞总数升高，常$>10\times10^9/L$。② 嗜酸性粒细胞$\geq6\%$，可高达$20\%\sim80\%$，绝对计数$\geq0.5\times10^9/L$，少数可达$(2.0\sim3.0)\times10^9/L$或更多。③ 血清IgE增高。

（二）嗜酸性粒细胞淋巴肉芽肿

1. 临床表现　全身淋巴结肿大，外周血嗜酸性粒细胞显著增多，IgE升高。

2. 淋巴结活检　淋巴组织增生，大量嗜酸性粒细胞浸润，形成嗜酸性粒细胞微脓疡，可伴有单核细胞浸润。

（三）血管淋巴样增生伴嗜酸性粒细胞增多症

1. 临床表现　头颈部等部位皮下结节、红色丘疹。可伴肾小球疾病。

2. 皮下结节活检　血管增生，内皮细胞呈特征性的上皮样增生和肿胀，可在血管腔内生长，并在血管外呈实性巢索状增生，CD31阳性。嗜酸性粒细胞浸润不明显。

（四）特发性嗜酸性粒细胞增多综合征

1. 外周血嗜酸性粒细胞$>1.5\times10^9/L$，持续6个月以上。

2. 有多系统多脏器受累表现：① 消化系统：腹痛，腹泻，肝脾大；② 呼吸系统：咳嗽，哮喘；③ 神经系统：脑栓塞，周围神经炎；④ 循环系统：心律失常，心功能不全；⑤ 皮肤：血管神经性水肿，湿疹样皮疹，红皮病。

3. 未发现引起嗜酸性粒细胞增多的常见原因。

（五）遗传性嗜酸性粒细胞增多症

1. 家族中多个成员外周血重度嗜酸性粒细胞增多，遗传方式符合常染色体显性遗传。

2. 排除由于多个成员生活于同一环境或同时感染寄生虫等所致的嗜酸性粒细胞增多。

（六）嗜酸性粒细胞增多症分度诊断

1. 轻度　外周血嗜酸性粒细胞$7\%\sim15\%$，绝对计数$(0.5\sim1.5)\times10^9/L$。

2. 中度　外周血嗜酸性粒细胞$15\%\sim49\%$，绝对计数$(1.5\sim5.0)\times10^9/L$。

3. 重度　外周血嗜酸性粒细胞$50\%\sim90\%$，绝对计数$>5.0\times10^9/L$。

【治疗方案】

（一）肺嗜酸性粒细胞增多症

1. 病因治疗

（1）寄生虫感染：应予驱虫治疗。① 丝虫感染：可应用乙胺嗪（海群生）口服，剂量为每日 10 mg/kg，分为 2～3 次口服，连续 1～2 周。乙胺嗪治疗后数日症状常会加重，可能与微丝蚴大量杀死后释放异性蛋白加剧变态反应有关，但随后嗜酸性粒细胞逐渐下降，X 线胸片在数周内恢复正常。② 蛔虫感染：参见“蛔虫病”一节。③ 其他：参见有关章节。

（2）药物、食物、花粉等过敏：及时停用有关药物和停止进食。避免接触花粉。

（3）曲菌等真菌、葡萄球菌等细菌感染：治疗参见“曲菌病”、“败血症”等有关章节。

（4）结节性多动脉炎：治疗参见“结节性多动脉炎”一节。

2. 糖皮质激素　对多数无症状或仅有疲劳、乏力、低热、失眠等且无明显体征者，一般可不予治疗。有症状者应用糖皮质激素和抗组胺药。泼尼松每日 1 mg/kg口服，可使症状迅速缓解，嗜酸性粒细胞降低。

（二）嗜酸性粒细胞淋巴肉芽肿与 ALHE　应用泼尼松每日 1 mg/kg 口服，淋巴结消失后逐渐减量、停药。疗效不显时可进行浅表淋巴结放射治疗。

（三）特发性嗜酸性粒细胞增多综合征

1. 糖皮质激素　对有脏器损伤尤其是心肌损伤和白细胞计数增高者，首选泼尼松，每日 1～2 mg/kg 分 3 次口服。有多器官功能障碍者应用地塞米松，每日 0.3～0.5 mg/kg 静脉滴注，2 周后症状控制后改为泼尼松口服，每日 1～2 mg/kg 口服 4 周，然后缓慢减量，在 1～2 个月内减为半量，减量过程中如症状加重或嗜酸性粒细胞又增多可恢复原剂量。病情稳定后再减量维持，维持时间约为 1 年。

2. 伊马替尼（格列卫）　本病存在 FIP1LI－PDGFR（血小板源性生长因子受体）融合基因，该融合基因蛋白是一种酪氨酸激酶，从而引起骨髓嗜酸性粒细胞的过度增生。伊马替尼为酪氨酸激酶抑制剂，因此可缓解本病症状，用于激素治疗无效者。3 岁以上儿童剂量为每日 260 mg/m^2，每日最大量＜400 mg，在进餐时口服，同时多饮水。血常规恢复正常后减量为 50～100 mg/m^2 长期维持。长期应用伊马替尼可能出现恶心、呕吐、疲乏、水肿、肌肉痛、头痛，偶尔发生急性左心室功能障碍。

3. 免疫抑制剂　在糖皮质激素治疗 2 周无效者，也可加用或改用羟基脲，每日 25～50 mg/kg 分 2 次口服。对白细胞计数很高、有器官功能障碍者，改用羟基脲后可加用 COP 方案，第 1 日快速静脉滴注环磷酰胺，800 mg/m^2。第 1 日静脉滴注长春新碱，1.5 mg/m^2。第 1～7 日口服泼尼松，每日 1～2 mg/kg。

4. 对症治疗　对于多脏器病变者，根据病情给予对症治疗，参见有关章节。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察体温、呼吸道症状、体征、皮疹、脏器功能的情况，监测白细胞分类、嗜酸性粒细胞绝对计数、血 IgE 等。应用糖皮质激素、免疫抑制剂等药物治疗时，观察药物不良反应。

2. 预后　寄生虫感染、药物、食物等过敏导致的肺嗜酸性粒细胞增多症，在病因治疗、糖皮质激素应用后，症状多可缓解，预后较好，病程一般在 1 个月以内，有时可复发转为慢性。血管炎伴肺嗜酸性粒细胞增多症可伴哮喘、心脏病变，病情较重，有多器官损害时称为播散性嗜酸性粒细胞性胶原病（DECD），预后较差。葡萄球菌感染所致的急性恶性嗜酸性粒细胞浸润症，有多脏器病变，预后较差，多在 1～2 日内死亡。

【治疗经验与解析】

1. 对于肺嗜酸性粒细胞增多症患者，如果病因不易查明，可试用抗寄生虫药物治疗，如枸橼酸乙胺嗪（海群生）、阿苯哒唑等，如果有效，可证实疾病与寄生虫感染有关。有人对危重患儿应用阿托品或山莨菪碱皮下注射，认为有效。

2. 根据发病机制，嗜酸性粒细胞增多症可分为：① 反应性嗜酸性粒细胞增多症：为良性过程，是对寄生虫、细菌、病毒、真菌、药物、花粉、食物等的变态反应，或伴随自身免疫性疾病的变态反应现象。② 克隆性嗜酸性粒细胞增多症：伴发于克隆性恶性血液病，如白细胞、骨髓增生异常综合征、骨髓增殖性疾病等，有 5 号或 7 号等染色体畸变，有 PDGFR 基因重排的嗜酸性粒细胞增多症用格列卫治疗有效。③ 特发性嗜酸性粒细胞增多综合征：存在 FIP1LI－PDGFR 融合基因，用格列卫治疗有效。

（吴升华　廖培元）

第十一章

神经肌肉与精神疾病

第一节　急性病毒性脑炎

急性病毒性脑炎(acute viral encephalitis)是指由病毒感染所引起的急性脑实质炎症。如果病毒感染累及脑实质也累及脑膜，症状明显时又称为病毒性脑膜脑炎。本病已成为小儿中枢神经系统感染的常见病，其临床表现轻重不一，轻者预后良好，重者可致残甚至致死。病原学上绝大多数为肠道病毒，夏秋季多见，大多见于2～6岁小儿。单纯疱疹病毒所致的脑炎一年四季散发，可见于所有年龄儿童。流行性乙型脑炎参见“流行性乙型脑炎”一节。本节讨论由肠道病毒、疱疹病毒、呼吸道病毒等引起的脑炎。

【诊断标准】

1. 轻者仅有头痛、呕吐表现，而无阳性体征；重者可伴有发热、惊厥、昏迷、脑膜刺激征阳性、锥体束征阳性、局限性神经系统体征、精神行为异常。

2. 脑脊液检查可见蛋白质、糖正常，细胞数正常或稍增多，一般不超过 $200\times10^6/L$，脑脊液涂片、培养均无细菌发现。脑脊液细胞学检查病初1～2日可有中性粒细胞，以后以淋巴细胞为主。

3. 排除经治性化脓性脑膜炎、结核性脑膜炎等中枢神经系统疾病。

4. 血清特异性病毒抗体IgM阳性或IgG恢复期时4倍增高。脑脊液中分离出病毒或检测到病毒特异性抗原或抗体，或检出病毒核酸。

5. 脑电图有明显弥漫性慢波改变。

具有上述第1～3项，伴或不伴第5项，可临床诊断为本病，如同时具有第4项可做病原学确诊。

【治疗方案】

(一) 一般治疗　充分供给营养，保持水电解质平衡，纠正酸碱代谢紊乱，昏迷患儿可鼻饲或静脉营养。重症患儿持续监测生命体征，保持呼吸道通畅，维持呼吸、循环功能；必要时气管插管、机械通气。防止吸入性肺炎，勤翻身，防止褥疮。不能排除细菌性脑膜炎时，应给予经验性抗生素治疗。

(二) 药物治疗

1. 颅高压治疗　治疗期间使患儿维持轻度脱水状态至症状及体征消失为止。

(1) 20%甘露醇：每次0.5～1.0 g/kg于20～30分钟内静脉推注或快速滴

入,每4～6小时1次,病情稳定后渐减少频次,疗程5～7日。有脑疝征兆者加大甘露醇剂量,每次2 g/kg。病情稳定后,可改用与甘油果糖交替使用。

(2) 地塞米松:仅用于重症患者。每日0.2～0.6 mg/kg,分3～4次静脉推注,先用较大剂量,2日后减量,根据病情应用3～5日。

(3) 呋塞米:每次0.5～1 mg/kg,静脉推注或肌内注射,每日2～4次,使用呋塞米时应注意水电解质紊乱。

(4) 甘油果糖:10%甘油果糖注射液每次5～10 ml/kg静脉滴注,1～2小时滴完,间隔4～6小时1次。甘油果糖可与甘露醇交替使用。

(5) 过度通气疗法:一旦发现有呼吸衰竭时应立刻气管插管,快频率机械通气,维持$PaCO_2$在3.5～4.0 kPa(25～30 mmHg),同时供氧,使PaO_2为13.3～20 kPa(100～150 mmHg),可使脑血管收缩,颅内脑血流量减少,颅内压下降。过度通气时间一般不超过1小时。

2. 控制惊厥　要快速有效控制惊厥发作。

(1) 地西泮(安定):是惊厥急救的首选药物。每次0.2～0.5 mg/kg静脉推注,速度每分钟1 mg,必要时15～20分钟后重复1～2次。剂量婴幼儿每次<5 mg,年长儿每次<10 mg。

(2) 苯巴比妥钠:肌注吸收较慢,不宜用于急救,应选择静脉推注,首剂10 mg/kg,速度每分钟<25 mg,维持用量每次5 mg/kg,每日2～3次。

(3) 水合氯醛:每次40～60 mg//kg,口服或保留灌肠,每次剂量<1 g。

(4) 咪达唑仑　反复惊厥发作,地西泮或苯巴比妥钠效果不佳者可用此药。首剂为0.2 mg/kg,缓慢静脉推注,以后静脉滴注维持给药,初始剂量每分钟1～2 μg/kg,每15分钟增加1 μg/kg至惊厥发作控制,最大剂量不超过每分钟10 μg/kg。

3. 高热的处理　控制高热有物理降温和药物降温,如高热不退或伴有反复惊厥发作时可考虑亚冬眠疗法,具体详见“中毒性脑病”一节。

4. 抗病毒治疗

(1) 利巴韦林:肠道病毒所致病毒性脑炎可用利巴韦林静脉滴注,剂量宜用足,每日15 mg/kg,分2～3次静脉滴注,疗程1～2周。

(2) 阿昔洛韦:单纯性疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒感染可首选阿昔洛韦,每次10 mg/kg,每8小时静脉滴注1次,每次1小时内滴完,疗程1～2周。

(3) 更昔洛韦:巨细胞病毒、EB病毒感染可用更昔洛韦,每日10 mg/kg,分2次静脉滴注,用14日后改为每日5 mg/kg,每日1次静脉滴注,用1～2周。

(4) 膦甲酸钠:严重中枢神经系统的巨细胞病毒感染,可用膦甲酸钠,初始剂量每日180 mg/kg,分3次,每8小时静脉滴注1次,14～21日后改为每日90 mg/kg,每日1次静脉滴注,用2～3周。

(5) 阿糖腺苷:可用于单纯疱疹病毒、EV病毒、水痘-带状疱疹病毒引起的严重脑炎。常用剂量为每日15 mg/kg,静滴12小时或更长时间,疗程至少10日

以上。

（6）干扰素：α干扰素常用于病毒性脑炎的抗病毒治疗，常用剂量为每次100万IU，每日1次肌内注射，3～5日为1个疗程。常见不良反应为发热，因此对高热患儿应在降温后再用。

（7）大剂量免疫球蛋白：病毒性脑炎的治疗一般采用每日400 mg/kg静脉滴注，连用5日。

5. 神经细胞保护剂　在病毒性脑炎的急性期、恢复期给予适当的神经细胞保护剂治疗，可阻止神经损伤发生或促进其损伤的恢复。常用神经细胞保护剂有：① 脑细胞代谢活化剂：脑活素、胞磷胆碱、吡拉西坦等。② 神经生长因子：每次1支18 μg肌内注射，≤3岁隔日1次，>3岁每日1次，4周为1个疗程。③ 单唾液酸四己糖神经节苷脂：每日20～40 mg，每日1次缓慢静脉滴注。在急性期可用量偏大，2～3周后减少剂量，一般用4～6周。④ 维生素B族药物：维生素B_1、维生素B_6、维生素B_{12}。⑤ 果糖二磷酸钠：每日100～200 mg/kg，每日1次静脉滴注，3～4周为1个疗程。也可口服，每次2片，每日3次。

（三）其他治疗

1. 高压氧治疗　有助于急性期昏迷患者恢复意识。

2. 康复治疗　重症恢复期患儿或留有后遗症者，及时进行康复治疗。根据具体情况及时进行主动或被动功能锻炼、针灸、按摩等。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗后注意观察：① 症状：惊厥发作、体温、头痛、呕吐、精神行为变化；② 体征：意识、血压、瞳孔变化、囟门张力、颅神经损伤体征、肢体运动、四肢肌张力、腱反射、病理反射、脑膜刺激征等；③ 脑脊液变化、脑脊液特异性病毒抗体检测、脑电图、脑CT或MRI；④ 重症患儿还需注意观察呼吸、脉搏、血电解质、血气分析等的变化。

2. 治愈标准　① 临床症状、体征消失，无意识障碍；② 脑脊液检查恢复正常；③ 脑电图恢复正常节律；④ 无任何后遗症，如智力减退、癫痫等。

3. 随访　① 已发生神经系统后遗症的患儿，及时进行语言及瘫痪肢体的康复训练，定期监测运动、语言、社交行为等发育；② 有继发性癫痫患儿，密切观察惊厥控制情况，门诊指导正规用药，定期监测血药浓度和药物不良反应；③ 脑电图、脑CT或MRI异常患儿，定期门诊复查。

【治疗经验与解析】

1. 甘露醇在初用时脱水作用强，疗效明显，但连续应用5～6次以后作用逐渐减弱，可与呋塞米、地塞米松、甘油果糖交替应用，以增加疗效。有脑疝征兆者需加大甘露醇剂量，首次2.0 g/kg，2小时后再应用，每次1 g/kg，继之每2～4小时1次，当脑压改善、瞳孔等大、呼吸节律正常后，逐渐减为每次0.5 g/kg。大剂量甘露醇会导致血容量突增，加重心脏负荷，当患儿有心、肺、肾功能不全，可先给予利

尿剂减少血容量。

2. 糖皮质激素可减少体内干扰素和抗病毒抗体的合成，因此，一般患者可不用糖皮质激素。对反复惊厥、显著颅内压增高、昏迷的重症患者，为减少炎症反应与脑水肿，可短时间用糖皮质激素，用地塞米松 3～5 日。患水痘脑炎时禁用激素。

3. 脑炎患者易发生抗利尿激素异常分泌综合征，血容量正常的患者也应限制液量，检测电解质。

4. 一般病毒性脑炎在惊厥控制后不需长期口服抗癫痫药。以下情况可考虑加用口服抗癫痫药：① 反复惊厥发作者；② 惊厥发作后有运动、言语等障碍；③ 影像学有局灶性炎症病灶或梗死灶者。这些情况遗留癫痫的可能性较大，且反复惊厥发作也加重脑损伤，故建议加用抗癫痫药。目前多使用新型抗癫痫药物，如托吡酯（妥泰）、曲莱、拉莫三嗪等。一般在病后 3 个月、6 个月复查脑电图，若脑电图无异常放电，临床可考虑逐渐停抗癫痫药。

第二节　化脓性脑膜炎

化脓性脑膜炎（purulent meningitis）简称化脑，是由各种化脓性细菌引起的以脑膜炎症为主的中枢神经系统感染性疾病。脑膜炎双球菌所致的化脑亦称为流行性脑脊髓膜炎，具有流行性，属传染病范畴。其他化脑最常见的致病菌有 B 型流感嗜血杆菌与肺炎链球菌。新生儿化脑致病菌常为大肠埃希菌。本节讨论除脑膜炎双球菌脑膜炎以外的化脑。任何年龄均可患化脑，但绝大多数化脑发生在 5 岁以内儿童。随着诊断、治疗水平不断发展，本病预后已有明显改善，但仍有约 1/3幸存者遗留各种神经系统后遗症，6 月龄以下幼婴患本病预后更为严重。

【诊断标准】

1. 起病时婴儿有凝视、尖叫、前囟饱满、颅缝增宽、抽搐。幼儿有发热、头痛、呕吐，可有惊厥、昏迷，出现脑疝体征。体检有颈抵抗，巴彬斯基征和凯尔尼格征阳性。部分患儿可有Ⅱ、Ⅲ、Ⅵ、Ⅶ、Ⅷ脑神经受累表现或肢体瘫痪。如有颅内脓肿、硬膜下积液、脑积水、静脉窦栓塞等并发症，可有视盘水肿。

2. 血象检查白细胞明显增多，中性粒细胞明显增高。严重者有时可不增多。部分患者血培养阳性。

3. 脑脊液中白细胞明显增多，常$>500\times10^6$/L，中性粒细胞占优势，潘氏试验阳性，蛋白质含量明显增高，葡萄糖减少。

4. 脑脊液涂片或培养找到细菌，或免疫学检查有细菌抗原，或分子生物学检查发现细菌核酸。

5. 排除结核性脑膜炎、病毒性脑膜炎、真菌性脑膜炎等。

具有上述第 1～3 项和第 5 项，可临床诊断为本病，如同时具有第 4 项则可做病原学确诊。

【治疗方案】

（一）一般治疗　卧床休息，加强营养。保持水电解质平衡，纠正酸碱代谢紊乱，昏迷患儿可鼻饲或静脉营养。急性期严密监测患儿意识、呼吸、脉搏、血压，观察尿量、瞳孔及呼吸节律的改变，以便及早发现休克、脑疝、呼吸衰竭。监测血、尿渗透压以早期发现抗利尿激素分泌异常。适当控制液量，既要保证患儿入量，又要避免输液量过多加重脑水肿，入量一般为生理需要量的75%。

（二）抗生素治疗

1. 用药原则　① 尽早采用抗生素静脉注射治疗；② 选用可穿透血脑屏障、脑脊液浓度高的抗生素。应该选用在脑膜炎症时，脑脊液/血药浓度比率≥10%的药物（表11-1）；③ 脑脊液细菌培养阳性时，根据药敏试验选用抗生素；④ 剂量、疗程应足够。停药指征一般是症状消失、热退1周以上，脑脊液完全恢复正常。

表11-1　抗微生物药物在脑膜炎症时脑脊液中的浓度

脑脊液/血药浓度比率≥50%	脑脊液/血药浓度比率10%～50%	脑脊液/血药浓度比率<10%	脑脊液药物浓度微量或为0
氯霉素　磺胺嘧啶	青霉素　氨苄西林　奈夫西林	氯唑西林	红霉素
磺胺甲噁唑	羧苄西林　阿莫西林　美洛西林	苯唑西林	克拉霉素
乙硫异烟胺　异烟肼	哌拉西林　阿洛西林　氨曲南	头孢拉定	阿奇霉素
吡嗪酰胺　环丝氨酸	阿扑西林　替卡西林　头孢呋辛	头孢唑林	罗红霉素
甲硝唑　替硝唑	头孢噻啶　头孢孟多　头孢曲松	头孢匹林	酮康唑
奥硝唑　氟洛沙星	头孢噻肟　头孢他啶　头孢吡肟	头孢西丁	两性霉素B
培氟沙星　氟康唑	头孢甲肟　头孢唑肟　亚胺培南	头孢噻吩	伊曲康唑
5-氟胞嘧啶　伏立康唑	头孢匹胺　拉氧头孢　厄他培南	头孢哌酮	夫西地酸
利巴韦林　阿昔洛韦	美罗培南　帕尼培南　庆大霉素	链霉素	替考拉宁
齐多夫定　司坦夫定	卡那霉素　阿米卡星　螺旋霉素	利奈唑胺	
去羟肌苷　膦甲酸钠	奈替米星　妥布霉素　土霉素	利奈唑烷	
	四环素　多西环素　万古霉素		
	美他环素　米诺环素　甲氧苄啶		
	克林霉素　林可霉素　利福布汀		
	乙胺嘧啶　利福平　对氨基水杨酸		
	乙胺丁醇　磷霉素　氧氟沙星		
	多黏菌素B　拉米夫定　阿糖腺苷		
	环丙沙星　扎西他滨　地丹诺欣		
	更昔洛韦		

2. 病原菌明确之前的抗生素经验治疗　应选用对肺炎链球菌、脑膜炎球菌和流感嗜血杆菌三种常见致病菌皆有效的抗生素。① 青霉素＋氨苄西林，青霉素每日40万～80万U/kg分4次静脉快速滴入，氨苄西林每日200～300 mg/kg，分4

次静脉快速滴入；疗程为2～3周。② 头孢曲松，每日100 mg/kg，分2次静脉滴注，12小时1次，疗程为2～3周。原则是全疗程抗生素剂量不减。③ 其他抗生素有头孢呋辛或头孢噻肟，剂量每日200 mg/kg分2～3次静脉滴注，疗程同上。

3. 病原菌明确后的抗生素选择　应参照细菌药物敏感试验的结果，结合初始治疗的临床疗效选用抗生素，参见表11-2。

表11-2　治疗化脓性脑膜炎的抗生素应用

病原菌	首选抗生素	备选抗生素	疗程
金黄色葡萄球菌(MSSA)	青霉素，苯唑西林	头孢呋辛，头孢噻肟	3周
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)	万古霉素+利福平 美洛培南+利福平	磷霉素+万古霉素	3～4周
肺炎链球菌	青霉素	头孢曲松　头孢噻肟	1～2周
耐青霉素肺炎链球菌(PRSP)	万古霉素+头孢曲松	帕尼培南　美罗培南	3～4周
脑膜炎球菌	青霉素+氨苄西林	头孢呋辛　头孢曲松	1～2周
流感嗜血杆菌	氨苄西林+头孢曲松	头孢呋辛　利福平	1～2周
大肠埃希菌	氨曲南	头孢曲松　头孢噻肟	2～3周
变形杆菌	头孢曲松	氨曲南　头孢噻肟	2～3周
克雷白杆菌	头孢曲松　头孢噻肟	头孢他啶　哌拉西林	2～3周
沙门菌	氨苄西林　氨曲南	头孢曲松　头孢噻肟	2～3周
李斯特菌	氨苄西林　青霉素	利福平　磺胺嘧啶	2～3周
铜绿假单胞菌(绿脓杆菌)	哌拉西林　氨曲南	头孢他啶	3周
多重耐药铜绿假单胞菌(MDRP)	亚胺培南　美洛培南	磷霉素+头孢他啶	4周
产超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)菌株	美罗培南+哌拉西林/他唑巴坦	拉氧头孢+帕尼培南	4周
厌氧菌	青霉素+氨苄西林	甲硝唑，替硝唑	2～3周

（三）其他药物应用

1. 糖皮质激素治疗　抗生素开始治疗的同时应用地塞米松每日0.4～0.6 mg/kg，分3～4次静脉推注，可在抗生素应用前15～30分钟或同时给予。疗程3～5日。

2. 降低颅内压治疗　参见“病毒性脑炎”一节。早期应用脱水剂，20%甘露醇，首剂可0.5～1.0 g/kg，对于颅内压增高严重、有脑疝可能者，可用至每次2 g/kg，每4～6小时静脉推注或快速静脉滴注1次。病情稳定后可每次0.25～0.5 g/kg，可根据颅内压增高程度增加注射次数，但不增加每次的剂量，以

免造成脑膜粘连、脑积水等并发症。疗程 5～7 日。

3. 控制惊厥　使用地西泮、苯巴比妥钠、水合氯醛等药物抗惊厥，参见“病毒性脑炎”一节。注意排查导致惊厥的原因，如电解质紊乱（低钠、低钙）、硬膜下积液、颅内高压、高热惊厥等。每日 1 000 万 U 以上青霉素静脉高浓度滴注，可致青霉素脑病，发生惊厥。

4. 对症治疗　高热者退热治疗。积极抢救休克和 DIC。脑性低钠血症者限制液体入量，适当补充钠盐。加强支持治疗，对于免疫力低下者，可适当输注免疫球蛋白。

（四）并发症治疗

1. 硬膜下积液　少量积液无需处理，如积液量较大引起颅内压增高或局部刺激症状时，应做硬膜下穿刺放出积液。首次穿刺液应检查常规、生化、细菌涂片及细菌培养。开始每日或隔日穿刺 1 次，放液量每次每侧不超过 30 ml，应任其自然流出，不能抽吸。有的患儿需反复多次穿刺，1～2 周后酌情延长穿刺间隔时间，减少穿刺次数，直至症状消失，积液性质好转或液量明显减少。如为硬膜下积脓，穿刺放出积脓后应注入抗生素如青霉素，每次 0.5 万～1 万 U；氨苄西林，每次 50～100 mg。

2. 脑室管膜炎　进行侧脑室穿刺引流，减低脑室内压。同时，针对病原菌并结合用药安全性，选择适宜抗生素脑室内注入，同上。

3. 脑积水与脑脓肿　主要依赖手术治疗，脑积水手术包括正中孔粘连松解、导水管扩张和脑脊液分流术。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗后注意观察：① 症状：惊厥发作、体温、头痛、呕吐等，对小婴儿或新生儿注意观察吃奶情况、呼吸、发绀或皮肤黄疸情况；② 体征：意识状态、血压、瞳孔变化、囟门张力、皮肤淤点瘀斑、颅神经损伤体征、脑膜刺激征、病理反射等；③ 定期复查脑脊液，包括脑脊液压力、细胞计数、细胞分类、蛋白定量、糖及氯含量的变化，复查脑脊液细菌涂片和培养；④ 重症患儿需密切观察呼吸、脉搏、血压、尿量、血电解质、血气分析等的变化；⑤ 病情好转不明显、反复或恶化者及时行脑影像学检查，排除硬脑膜下积液、脑脓肿、脑室管膜炎、脑积水。

2. 治愈标准　① 临床症状和体征消失；② 脑脊液各项检查正常；③ 无颅神经和周围神经致残病变，无后遗症。

3. 随访　要点包括：① 主要是神经系统后遗症方面的随访，监测听力、运动及语言发育；② 有继发性癫痫患儿，观察惊厥控制情况，正规用药，定期监测血药浓度和药物不良反应；③ 脑电图有异常者定期复查，有脑积水、硬膜下积液、脑室管膜炎、脑脓肿等并发症者，定期复查脑 CT 或 MRI。

【治疗经验与解析】

1. 如患儿早期曾使用过抗生素，临床表现可不典型，脑脊液检查结果可以正

常或与病毒性脑膜炎检查结果相似，细胞数不超过 300×10^6/L，蛋白正常、糖正常或接近正常，脑脊液涂片及培养均可不发现细菌，易误诊为结核性脑膜炎、病毒性脑膜炎等。因此必须结合病史、治疗经过和其他检查结果谨慎判断。如脑脊液细胞学检查中以中性粒细胞增多为主时应高度怀疑化脑。

2. 加强对化脑的认识，一旦怀疑或确诊化脑，尽快静脉使用足量、可穿透血脑屏障且脑脊液浓度高的抗生素，并按计划完成疗程。对于抗生素的选择，虽然氯霉素易于通过血脑屏障，阿米卡星等部分氨基糖苷类抗生素可通过血脑屏障，但由于氯霉素对造血的严重不良反应，氨基糖苷类对听力的严重不良反应，现已很少应用。如果细菌对其他药物耐药，仅对氯霉素或氨基糖苷类敏感，需要应用时，必须让家长签字同意。

3. 化脑是否治愈，除了临床症状、体征消失外，更重要的是了解脑脊液情况，以此评价效果及作为出院的指征。如治疗后脑脊液检查发现蛋白含量持续偏高，则提示椎管内脑脊液循环阻塞或炎症未能有效控制；如脑脊液糖含量持续偏低则提示预后不佳。

4. 反复、再发的化脑治疗棘手，应积极寻找并去除病因。如免疫力低下、先天性皮样囊肿、脊柱皮肤窦道、脑脊膜膨出、内耳畸形、镫骨足板漏（引起脑脊液耳漏）、脑脊液鼻漏、脊柱脓肿等，应及时进行治疗。

第三节　吉兰-巴雷综合征

吉兰-巴雷综合征（Guillain-Barre syndrome，格林-巴利综合征），又称为急性感染性多发性神经根神经炎（acute infectious polyradiculoneuritis），是由空肠弯曲菌或病毒等感染诱发的以神经根脱髓鞘病变为病理特征、以肢体对称性弛缓性瘫痪为临床特征的自身免疫性急性周围神经疾病。本病夏秋季多见，好发年龄为＜10岁儿童，以 4～6 岁儿童最多。发病前 1～3 周内可有上呼吸道感染或肠道等感染、外伤、淋雨、涉水等。本病有自限性，大多会在数周内完全恢复，但严重者急性期可死于呼吸肌麻痹。

【诊断标准】

（一）诊断依据　引自 2005 年 Hughes 诊断标准。

1. 急性发病，急性期病情进展＜4 周。

2. 四肢对称性弛缓性瘫痪，腱反射减低或消失，可伴颅神经麻痹和（或）呼吸肌麻痹及感觉障碍。

3. 可有脑脊液蛋白细胞分离。

4. 排除脊髓灰质炎、急性脊髓炎等有弛缓性瘫痪的其他疾病。

具有上述第 1～4 项可诊断为本病。

（二）分型诊断

1. 急性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病（AIDP）　急性起病，为经典型吉

兰-巴雷综合征，具有上述表现。肌电图检查 2 条或 2 条以上神经符合下列之一项即可诊断，如仅有 1 条神经能诱发出电位，须符合下列两项且远端复合肌肉动作电位波幅(dCMAP)＞10%正常值低限(LLN)：① 运动神经传导速度(MCV)＜90%正常值低限；如 dCMAP＜50%LLN，则 MCV＜85%LLN。② 运动神经远端潜伏期(DML)＞110%正常值高限(ULN)；如 dCMAP＜100%LLN，则 DML＞120%ULN。③ 近端复合肌肉动作电位波幅(pCMAP)/dCMAP＜0.5，且 dCAMP＞20%LLN。④ F 波潜伏期＞120%ULN。

2. 亚急性炎性脱髓鞘性多神经根神经病(SIDP)　亚急性起病，为经典型吉兰-巴雷综合征，具有上述表现和肌电图诊断标准。

3. 急性运动轴索性神经病(AMAN)　与 AIDP 表现相似，但无客观感觉障碍。肌电图检查显示：① 无上述脱髓鞘表现，或仅 1 条神经具有 1 项脱髓鞘特点且 dCMAP＜10%LLN。② 2 条或 2 条以上神经 dCMAP＜80%LLN。③ 感觉神经电位波幅正常。

4. 急性运动感觉轴索性神经病(AMSAN)　与 AIDP 表现相似。肌电图检查显示：① 无上述脱髓鞘表现，或仅 1 条神经具有 1 项脱髓鞘特点且 dCMAP＜10%LLN。② 2 条或 2 条以上神经 dCMAP＜80%LLN。③ 感觉神经电位波幅＜LLN。

5. Miller-Fisher 综合征　眼肌麻痹，共济失调，腱反射消失。四肢周围神经损害以感觉为主，脑神经损害以运动为主。

6. 急性感觉性多发性神经炎　仅表现四肢感觉障碍和感觉性共济失调，为急性深感觉如关节位置觉、振动觉障碍，无四肢运动障碍或仅有轻微的无力。

7. 复发型吉兰-巴雷综合征　病愈后间隔数月至数年复发，可多次再发。复发病变的进展速度慢，恢复不完全。

(三) 病情分型判定

1. 轻型　可独立行走，四肢肌力＞Ⅲ度。

2. 中型　不能独立行走，四肢肌力Ⅰ～Ⅲ度。

3. 重型　有脑神经麻痹，四肢肌力为 0 度。Ⅰ～Ⅱ度呼吸肌麻痹，不需气管切开机械通气。

4. 极重型　Ⅲ度呼吸肌麻痹，需气管切开机械通气；或在发病 2 日内四肢瘫痪，不能吞咽；或 2 日内发生Ⅱ度呼吸肌麻痹；或有循环衰竭、心跳骤停。

5. 慢性型　缓慢发病，持续数月至数年，脑神经受累少，四肢肌萎缩，脑脊液蛋白持续增高。

【治疗方案】

(一) 一般治疗　保证足量的水分、热量和电解质供给，吞咽困难者用鼻饲，及时清除口咽部分泌物，保持呼吸道通畅，勤翻身，防止褥疮与坠积性肺炎，维持肢体功能位置，尽早对瘫痪肌群进行被动训练，防止肌肉萎缩。应用抗生素治疗

可能存在的空肠弯曲菌感染，防治坠积性肺炎、呼吸机相关性肺炎、导尿管相关性尿路感染。

（二）药物治疗

1. 大剂量免疫球蛋白　每日 400 mg/kg，静脉滴注，连用 5 日，绝大多数患儿于数日至数周内康复。其总疗效与血浆置换相当。

2. 神经营养药　恢复期可应用神经生长因子、胞磷胆碱、弥可保、果糖二磷酸钠、辅酶 A、维生素 B_{12}、维生素 B_1，促进恢复病变神经功能。由于患者抗神经节苷脂（GM_1）自身抗体增高，不宜使用单唾液酸四己糖神经节苷脂，以免形成免疫复合物。

（三）其他治疗

1. 血浆置换　是通过血细胞分离器将患者血浆分离，再输入健康的血浆，除去患者血中抗神经节苷脂抗体及免疫复合物。早期用可缩短病程，减少并发症。由于需专用设备且价格昂贵，仅用于重症患者。每次更换血浆量 50 ml/kg，隔日 1 次，共用 5～8 次。国内也有用全血置换治疗的报道。

2. 机械通气　Ⅲ度呼吸肌麻痹，或Ⅱ度呼吸肌麻痹伴舌咽、迷走神经麻痹者，或Ⅱ度呼吸肌麻痹伴肺炎、肺不张者，或极重型患儿应及时气管切开，应用人工呼吸机，增加通气量。

3. 康复治疗　恢复期应积极进行肢体功能锻炼、理疗、按摩和针灸等治疗，尽可能完全恢复病变神经功能。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗后注意观察：① 肢体瘫痪是否进行性加重。了解肢体活动是否减少，肌力、肌张力、深反射的变化；② 是否合并有呼吸肌麻痹。观察语音强弱、咳嗽力量、呼吸频率，有无呼吸困难或矛盾呼吸，皮肤是否出现发绀，胸部透视下见肋间肌和膈肌运动有无减弱等；③ 颅神经麻痹情况。有无面瘫、复视、眼球运动障碍、进食呛咳、吞咽困难、言语不清、声音低哑等；④ 动态监测脑脊液是否出现蛋白细胞分离；⑤ 有心律失常者进行心电监测，心电图检查；重症呼吸肌麻痹者监测呼吸、经皮血氧饱和度、血压、脉搏及动脉血气分析；应用人工呼吸机者根据病情行胸片排除呼吸机相关性肺炎；尿潴留留置导尿管者定期复查尿常规和尿细菌培养。

2. 治愈标准　① 临床症状消失，肌力恢复正常。② 脑脊液蛋白含量降至正常。③ 肌电图恢复正常。④ 血清抗 GM_1 抗体滴度下降或消失。

3. 随访　有 10%～15%的患者遗留不同程度肌无力，恢复期患者应积极进行肢体主动运动训练以恢复肌力到正常，配合理疗、按摩、针灸等治疗可减少后遗症。定期随访了解肌力恢复情况，根据患者不同肌肉肌力恢复情况给予恰当运动训练指导。

【治疗经验与解析】

1. 糖皮质激素的使用尚有争议。大多数学者认为对急性患者无效，甚至可推迟疾病的恢复。北京儿童医院报道，用与不用糖皮质激素的疗效无差异，认为急性期不必应用糖皮质激素。国外随机对照试验证明，糖皮质激素疗效不优于一般治疗。从理论上讲应用糖皮质激素是合理的，国内有人报告认为，对于重型或极重型病例可短期应用。有人报道对慢性型、复发型病例用甲泼尼龙短期冲击治疗有一定效果。大剂量甲泼尼龙每日 20 mg/kg，溶于葡萄糖液中缓慢静脉滴注，每日 1 次连用 5 日，继而以泼尼松每日 1 mg/kg 口服维持，以后根据病情递减泼尼松用量。

2. 免疫抑制剂的使用尚有争议。有人报告，严重病例可用环孢素 A 治疗，每日 3～5 mg/kg，有一定疗效。也有报告可用干扰素治疗，每日 1 次 100 万～300 万 U静脉滴注，连用 3 日。国内有人试用基因重组碱性成纤维细胞生长因子，可促进神经功能恢复，有较好疗效。

第四节　烟雾病

烟雾病(Moyamoya disease)是指脑血管造影时显示的双侧颈内动脉虹吸部末端和大脑前、中动脉近端血管狭窄或闭塞，伴有颅底烟雾状异常新生血管网形成的一组闭塞性脑血管疾病。根据病因可分为：① 先天性：与多基因遗传因素有关，有家族发病的倾向；② 后天性：继发于感染性疾病如结核性脑膜炎、钩端螺旋体病、化脓性脑膜炎、梅毒、巨细胞病毒或 EB 病毒感染等；伴发于非感染性疾病如镰状细胞贫血、遗传性球形红细胞增多症、Down 综合征、结缔组织病、神经纤维瘤病、放射治疗后等。根据临床表现可分为：① 缺血型：多为 5～15 岁儿童患者。② 出血型：多为年长儿或成人。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 反复短暂性脑缺血发作、交替性偏瘫或不明原因的自发性脑血栓及蛛网膜下腔出血。

2. 脑磁共振血管造影(MRA)或数字减影血管造影(DSA)或脑血管造影可见：① 颈内动脉虹吸部末端和大脑前或中动脉近端狭窄或闭塞；② 颅底见烟雾状异常血管网；③ 上述表现多为双侧性，少数仅累及一侧或以一侧为主。

（二）分型诊断

1. 缺血型　头痛，反复短暂性脑缺血发作，发展为持续性偏瘫、癫痫、语言障碍、失明、不自主运动、智力减退、精神异常。

2. 出血型　反复短暂性脑缺血发作，发展为蛛网膜下腔出血，运动障碍。



【治疗方案】

（一）一般治疗　加强营养，给予高蛋白质、高维生素饮食。注意休息和瘫痪肢体的功能锻炼。出现蛛网膜下腔出血者，不能搬动患者，避免咳嗽、喷嚏和屏气排便等增加胸腔、腹腔压力的动作。

（二）病因治疗　后天性烟雾病继发于感染性疾病和非感染性疾病如上述，应积极寻找病因，如系钩端螺旋体病者给予青霉素治疗，结核感染者给予抗结核治疗，结缔组织病的自身免疫性脑动脉炎者给予糖皮质激素、免疫抑制剂等治疗。

（三）药物治疗

1. 血管扩张药　采用血管扩张药等多种治疗以增加脑血流量，桂利嗪（脑益嗪），每日 1 mg/kg，分 3 次口服。尼莫地平，每日 1～2 mg/kg，分 3 次口服。川芎嗪注射液4 mg/kg，加入 10%葡萄糖 100～250 ml 静滴，每日 1 次，1～3 周为 1 个疗程。

2. 控制脑水肿　在缺血或出血的急性期，特别是有不自主运动症状的患者，可予甘露醇和地塞米松控制脑水肿，参见“病毒性脑炎”一节。

3. 抗血小板聚集药　如阿司匹林，每日 50～100 mg，1 次顿服，可用于缺血性发作，不宜用于出血型。但目前尚无任何保守治疗能够阻止病变的发展或防止缺血和出血再次发作。

（四）外科治疗　可采用颅内外动脉吻合术、脑肌血管联合术等手术重建血运，改善预后。若有脑实质内较大颅内血肿形成，应及时排除。缺血者可考虑做颈上神经节切除术、颈动脉周围交感神经节切除术或颅内外动脉吻合术，手术的方式主要分为直接血管重建术和间接血管重建术。直接血管重建如颞浅动脉-大脑中动脉吻合术；间接重建包括脑-硬膜-动脉-肌肉联合血管成形术、脑-硬膜-动脉联合血管成形术等。

【疗效观察与随访】　治疗中观察肢体运动情况、语言恢复情况、有无减少不自主运动等。可进行脑磁共振血管造影（MRA）或数字减影血管造影（DSA）或脑血管造影的复查。

【治疗经验与解析】　直接搭桥手术能改善前循环的血流供应，明显降低再出血概率，但对后循环的异常增生的血管影响不大。因此，术后随着病情的发展，后循环异常扩张、增生的血管发生出血的机会可能增大。间接血管吻合术改善血供的部位较为局限，虽可显著减少脑室周围的烟雾血管，但对再次出血似乎并无预防作用。越来越多的临床医生尝试联合采用 2 种甚至多种方式，以求扩大有效面积，改善手术效果。

第五节　癫　痫

癫痫（epilepsy）是多种原因所致的脑内神经元群反复发作性异常放电导致突

发性、暂时性脑功能失常的脑部慢性疾病。癫痫常表现为慢性反复发作的意识障碍与抽搐，也可有感觉障碍、精神障碍或自主神经系统症状。在发作间隔期患儿基本正常。小儿癫痫大多数在10岁前发病。根据病因癫痫分为：① 特发性（原发性）癫痫：是指脑部未能找到有关的结构变化和代谢异常的癫痫，与遗传有关。② 症状性（继发性）癫痫：由脑部病变所致，包括结构或器质性病变、代谢异常。③ 隐源性癫痫：疑为症状性癫痫，但根据目前的知识和技术未能找到病因者。2001年国际抗癫痫联盟（ILAE）修订了癫痫的分类，有关分类诊断的标准篇幅较大，参见有关专著。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 具有反复惊厥发作的特点，发作间隔期一般情况相对良好，每次发作情况大致相仿。根据临床表现、脑电图表现确定癫痫分类（见后述）。癫痫持续状态指一次癫痫发作持续30分钟以上，或反复多次发作30分钟以上，发作间歇期意识不恢复者。

2. 脑电图有发作性痫样放电的棘波或尖波、棘慢波或尖慢波、棘慢波、多棘波以及多棘慢波等。常规脑电图检查阳性率50%左右，过度换气、闪光刺激及睡眠脑电图诱发试验可提高20%阳性率。有条件时应做24小时动态脑电图、长程视频脑电图、剥夺睡眠脑电图检查。

3. 排除症状性（继发性）癫痫。

具有上述第1～3项可诊断为特发性癫痫。脑电图阴性不能完全排除癫痫，但仅有脑电图的痫样放电而无临床发作也不能诊断为癫痫。

（二）癫痫和癫痫综合征的分类（引自2001年国际抗癫痫联盟的分类）

1. 自限性发作类型

(1) 全面性发作：① 强直阵挛性发作（包括开始于阵挛期或肌阵挛期的变异性）。② 阵挛性发作：没有强直成分，伴有强直成分。③ 典型的失神发作。④ 非典型的失神发作。⑤ 肌阵挛性失神发作。⑥ 强直性发作。⑦ 痉挛（指婴儿痉挛）。⑧ 肌阵挛发作。⑨ 眼睑肌阵挛：不伴失神，伴有失神。⑩ 肌阵挛失张力发作。⑪ 负性肌阵挛。⑫ 失张力发作。⑬ 全面性癫痫综合征中的反射性发作。

(2) 局灶性发作：① 局灶性感觉性发作：表现为简单感觉症状（例如：枕叶和顶叶癫痫）。表现为复杂性感觉症状（例如：颞顶枕叶交界处癫痫）。② 局灶性运动性发作：表现为单纯阵挛性运动发作。表现为不对称的强直样运动症状（例如：附加运动区发作）。表现为典型的（颞叶）自动症（例如：颞叶内侧发作）。表现为多动性自动症。表现为局灶性负性肌阵挛。表现为抑制性运动发作。③ 痴笑发作。④ 偏侧阵挛发作。⑤ 继发为全面性发作。⑥ 局灶性癫痫综合征中的反射性发作。

2. 持续性发作类型

(1) 全面性癫痫持续状态：① 全面性强直-阵挛性癫痫持续状态。② 阵挛性

癫痫持续状态。③ 失神性癫痫持续状态。④ 强直性癫痫持续状态。⑤ 肌阵挛性癫痫持续状态。

(2) 局灶性癫痫持续状态:① Kojewnikow 部分性持续性癫痫。② 持续性先兆。③ 边缘性癫痫持续状态(精神运动性癫痫持续状态)。④ 偏侧抽搐状态伴偏侧轻瘫。

(三) 难治性癫痫诊断　发病>4 年,根据癫痫类型选用两种或两种以上药物联合治疗至少 2 年无效,在药物达到有效血浓度后仍不能减少癫痫发作的 50%,每月平均发作>4 次。

【治疗方案】 主要引自 2005 年国际抗癫痫联盟(ILAE)治疗指南。

(一) 一般治疗

1. 日常活动　尽量保证患儿的正常生活,合理安排其生活和学习,关心其心理活动,在发作得到完全控制或明显减少的情况下,允许患儿入学,参加一般活动,但要保证休息,避免过度劳累。要注意安全,禁止攀高,在大人陪同下可以游泳。不应与周围人群隔离。

2. 病因治疗　对于症状性癫痫,有局限性脑部占位病灶者,如脑肿瘤、脑囊肿、脑脓肿、颅内血肿可考虑手术治疗;有代谢或内分泌紊乱者要采取相应的治疗。

(二) 药物治疗

1. 治疗原则　① 早期治疗:明确诊断后尽早治疗;② 根据癫痫的类型选用药物,并考虑药物的不良反应(表 11－3、表 11－4);③ 尽量以单一药物治疗,难治性癫痫需联合用药;④ 用药个体化,从小剂量开始,逐渐增加,定期检查血药浓度,按有效血药浓度调整药物剂量,直至有效治疗的最小剂量;⑤ 控制发作后继续服药 2～4 年;⑥ 停药过程要慢,减量过程要长,在 6～12 个月逐渐减完;⑦ 服药期间定期随访检查血尿常规、肝肾功能等,密切观察药物不良反应。

2. 药物选择　① 失神癫痫:一线用药为乙琥胺、丙戊酸,二线用药为拉莫三嗪。② 青少年肌阵挛癫痫:一线用药为丙戊酸,二线用药为拉莫三嗪、托吡酯。③ 单纯全身性发作:一线用药为丙戊酸,二线用药为拉莫三嗪、托吡酯。④ 部分和继发为全身性的发作:一线用药卡马西平,二线用药为拉莫三嗪、奥卡西平、苯妥英、托吡酯或丙戊酸。在一些患者中,拉莫三嗪、奥卡西平、苯妥英、托吡酯或丙戊酸也可以作为首选,而当卡马西平无效时则可作为替代。偶尔也可酌情合理选择一种其他抗癫痫药。⑤ West 综合征:一线用药为激素治疗、丙戊酸、氨己烯酸,二线用药为苯二氮䓬类、拉莫三嗪、维生素 B_6、托吡酯、唑尼沙胺。⑥ Lennox-Gastaut 综合征:一线用药为非胺酯、拉莫三嗪、托吡酯,二线用药为苯二氮䓬类、苯巴比妥、氨己烯酸、丙戊酸、唑尼沙胺。

表 11-3 不同癫痫及类型的选药

癫痫发作类型	药物选择(依药效顺序排列)
强直-阵挛发作	丙戊酸钠、苯巴比妥、卡马西平、苯妥英、扑痫酮
失神发作	乙琥胺、丙戊酸钠、氯硝西泮
肌阵挛、失张力发作	丙戊酸钠、氯硝西泮、乙琥胺、扑痫酮、托吡酯、拉莫三嗪
部分性发作	卡马西平、丙戊酸钠、苯巴比妥、苯妥英、扑痫酮、氯硝西泮
婴儿痉挛症	ACTH+泼尼松、氨己烯酸、硝西泮、氯硝西泮、丙戊酸钠、托吡酯
癫痫持续状态	地西泮、氯硝西泮、劳拉西泮、苯巴比妥、苯妥英
Lennox-Gastaut 综合征	泼尼松、丙戊酸钠、氯硝西泮、促肾上腺皮质激素、托吡酯
自主神经性发作	苯巴比妥、苯妥英

表 11-4 小儿常用抗癫痫药物

药 名	每日剂量(mg/kg)	半衰期(小时)	有效血浓度(μg/ml)	主要不良反应
苯巴比妥	3～5	50～160	20～40	嗜睡、多动、皮疹、代谢性骨病
苯妥英	3～6	12～30	10～20	牙龈增生、皮疹、共济失调、白细胞减少、肝损害
丙戊酸钠	20～40	8～15	50～100	食欲增加、肥胖、肝脏毒性
卡马西平	10～30	8～20	4～12	皮疹、嗜睡、头晕、白细胞减少
扑痫酮	10～25	10～15	6～15	嗜睡、多动、皮疹
氯硝西泮	0.02～0.2	20～40	0.01～0.06	嗜睡、痰多、肌肉松弛
硝西泮	0.5～2	20～60	0.16～0.70	嗜睡、痰多、肌肉松弛
ACTH	20 U/d	2 周后改泼尼松		脑实质可逆性萎缩
托吡酯(妥泰)	3～6	18～23		厌食、体重下降、嗜睡、乏力、少汗
拉莫三嗪	5～15	25～29		皮疹、嗜睡、共济失调、胃肠反应
氨己烯酸	40～80	5～7		嗜睡、视野缺损、多动、易激动
奥卡西平	10～30	1.3～2.3		与卡马西平类似,但较轻
加巴喷丁	15～30	5～7		嗜睡、共济失调、乏力
左乙拉西坦	6～8	6～8		恶心、厌食、头晕、困倦

3. 癫痫持续状态的治疗 ① 止惊:首选地西泮(安定)0.3～0.5 mg/kg 静脉缓慢推注,婴幼儿一次用量<5 mg,>5 岁一次用量<10 mg。注射速度每分钟 1 mg,必要时 30 分钟后重复 1 次,同时可联合应用苯巴比妥每次 5～10 mg/kg 肌

内注射,3～4 小时后重复 1 次。地西泮维持时间短,仅 20～30 分钟,可用氯硝西泮、劳拉西泮,可维持数小时。氯硝西泮 0.01～0.1 mg/kg,静脉缓慢推注。劳拉西泮 0.05～0.1 mg/kg,一次最大量<4 mg,静脉缓慢推注。也可选用苯妥英静脉推注,首次用负荷量 15～20 mg/kg,注射速度不超过每分钟 1 mg/kg,有效后可改用维持量每日 5 mg/kg。② 其他治疗:防治缺氧和过高热,保持气道通畅,纯氧吸入,必要时可用肌松剂,气管插管给氧。应用甘露醇、地塞米松、呋塞米控制脑水肿。

4. 婴儿痉挛症的治疗　① 促肾上腺皮质激素(ACTH)+泼尼松:ACTH 每日 1 次 20 U 静脉滴注,2 周后如惊厥停止,改为泼尼松口服 2 个月,每日 2 mg/kg。ACTH 用 2 周后如惊厥不停止,加量至每日 1 次 40 U 静脉滴注,有效后改为泼尼松口服 2 个月。② 氨己烯酸:难治性婴儿痉挛症,尤其是合并结节性硬化者,首选该药。首次每日 40 mg/kg,2 周内不能控制发作者,可逐渐加量至最大量,每日 150 mg/kg,如仍有发作,可合用其他药物。③ 托吡酯:起始剂量每日 1～3 mg/kg,每 3～5 日加量 1 次,逐渐加大有效剂量,最大量每日 24 mg/kg,维持量每日 3～6 mg/kg用 2 个月。④ 大剂量免疫球蛋白:每日 400 mg/kg 静脉滴注 5 日,以后每月 1 次,每次 1 g/kg,用 3 个月。⑤ 大剂量维生素 B_6:每日 20～30 mg/kg口服,3～4 日加量至每日 40～50 mg/kg,用 2 个月。

5. 难治性癫痫治疗　可用奥卡西平、氨己烯酸、托吡酯、拉莫三嗪、左乙拉西坦等。有报道静脉应用大剂量免疫球蛋白治疗有效。可手术治疗,见下述。

(三) 手术治疗　药物治疗无法控制发作者,癫痫定位检查有局限性病变者如颞叶癫痫可行手术治疗。其他有脑皮层病灶切除术、选择性杏仁核海马切除术、胼胝体切开术、脑立体定向损毁术、病变大脑半球切除术、多处软脑膜下横切术等。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　注意癫痫控制与否,注意精神状况。癫痫控制后患儿的精神好转。治疗初期,部分患儿可有乏力、精神不振等,一般为药物不良反应。应询问患儿有无头晕、嗜睡、食欲不振、眩晕、肌无力等药物不良反应表现,针对患儿的承受力,作相应处理。治疗中癫痫频繁发作或出现癫痫持续状态,亦有三种可能:① 突然停药;② 合并其他疾病,如感染(肺炎、脑炎)未能控制,或存在饮食不当、精神因素、不良刺激等诱因,或原有的病因未能去除;③ 治疗方案不当,如药物选择不当。首先紧急处理,控制抽搐,再寻原因,进一步制订或改变治疗方案。

2. 治愈标准　① 服药期间无癫痫发作,减量停药后仍无癫痫发作。② 脑电图恢复正常。③ 无智力低下和其他神经系统并发症。

3. 随访　① 每 1～2 个月定期随访检查血尿常规、肝肾功能等,密切观察药物不良反应。② 定期复查血药浓度,初期每 2～3 周检查 1 次,以后可 3～6 个月复查 1 次。复查时要判定药效,观察有无毒性反应,调整剂量。判定疗效需了解

有关的药理参数。规律服药后，药物在体内蓄积，经过 5 个半衰期可达到稳态血浓度，这时才能判断疗效。

【治疗经验与解析】

1. 首次发作症状较轻、持续时间短，脑电图无异常者可暂缓给药，但要注意观察，若有第二次发作应立即用药。单一用药可完全控制大部分的癫痫患儿的发作，这样可避免多种药物联合应用时药物的毒性反应。开始用较小剂量，以后根据病情调整。注意年龄差异，按体重计算药量时，婴幼儿的药量要比年长儿相对较大。如经应用某药而效果确实不佳，应先调整该药剂量，仍不满意时可慎重换用另一种药。服药的过程要长，以减少复发。服药间隔不应超过药物的半衰期，如半衰期较长的苯巴比妥可将全日药量分为 2 次服用，半衰期较短的丙戊酸钠则需将全日量分为 3 次服用。

2. 换药条件有以下几点：① 如一种抗癫痫药物剂量已达有效药物血浓度高值，但不能控制发作，可以换药。② 如临床已出现药物不良反应，仍不能控制发作时可换药。③ 如一种抗癫痫药物有效并已达有效血药浓度，但不能完全控制发作，可以换药也可以加第二种抗癫痫药。换药时原用药物需逐步递减到停用，不能骤停，防止诱发癫痫持续状态。两种抗癫痫药合用时，要注意药物的相互作用。

3. 突然停用抗癫痫药物常可引起严重的发作加频或癫痫持续状态，应慎重地、逐渐地减药和停药。服药疗程短者，减药过程也短些；用药量大、疗程长者，减药期也要长。若为联合用药，在减药时应先减去毒性较大的药。停药过程一般为 1 年。停药条件为，完全控制发作 3 年以上，脑电图正常超过 2 次，在青春期前抗癫痫治疗宜继续治疗到青春期后；脑部有器质性疾病或脑电图有进展趋向者不能停药。

第六节　脑性瘫痪

脑性瘫痪（cerebral palsy）简称脑瘫，是指出生前到生后 1 个月内各种原因所引起的非进行性脑损伤或发育缺陷所致的中枢性运动障碍及姿势异常。2009 年第 3 届国际小儿脑瘫学术大会定义为神经发育疾病。本病病因包括 3 类：① 出生前因素：母亲妊娠期异常情况，胎盘胎儿异常；② 出生时因素：新生儿异常如窒息、产伤等；③ 出生后因素：新生儿疾病如颅内出血、中枢神经系统感染、胆红素脑病等。约 1/4 患儿找不到病因。本病多见于早产儿与低出生体重儿。早期诊断，早期干预治疗，预后可大大改善。

【诊断标准】　引自 2004 年中华医学会儿科学分会神经学组《小儿脑性瘫痪的定义、诊断条件及分型》

（一）诊断依据

1. 引起脑性瘫痪（简称脑瘫）的脑损伤为非进行性。

2. 引起运动障碍的病变部位在脑部。

3. 症状在婴儿期出现。

4. 有时合并智力障碍、癫痫、感知觉障碍及其他异常。

5. 除外进行性疾病所致的中枢性运动障碍及正常小儿暂时性的运动发育迟缓。

（二）临床分型诊断

1. 痉挛型　以锥体系受损为主。肌张力增高，肢体活动受限，腱反射亢进，踝阵挛和巴氏征阳性。下肢大腿内收肌张力增高，行走时呈剪刀步态，或托起患儿时双下肢呈剪刀状交叉。按瘫痪部位可分为：① 单瘫：单个肢体受累；② 双瘫：四肢受累，上肢轻，下肢重；③ 三肢瘫：三个肢体受累；④ 偏瘫：半侧肢体受累；⑤ 四肢瘫：四肢受累，上、下肢受累程度相似。

2. 不随意运动型（手足徐动型）　以锥体外系受损为主。不随意运动增多，表现为手足徐动、舞蹈样动作、肌张力不全、震颤等。

3. 共济失调型　以小脑受损为主。步态不稳，走路时两足间距加宽，四肢动作不协调，上肢有意向性震颤，肌张力低下，腱反射不亢进。

4. 肌张力低下型　往往是其他类型的过渡形式。肌张力低下，自主运动很少，关节活动范围增大，可引出腱反射。

5. 混合型　以上某几种类型同时存在。

【治疗方案】

（一）一般治疗　保证营养供给，给高热量、高蛋白及富有维生素、易消化的食物。对行动不便的患儿的生活和饮食要进行管理，防止营养不良及褥疮的发生，心理和教养方面要积极鼓励，配合锻炼和治疗，防止自卑心理。如有听力障碍应尽早配置助听器。

（二）药物治疗

1. A型肉毒毒素（BTX－A）　为痉挛型患儿首选药物。可缓解肌肉痉挛，1次注射维持疗效3～4个月，为康复训练创造有利条件。先用神经兴奋刺激仪定位，注射于靶肌肉最高兴奋点，分层注入5～10 U，每侧肢体2～3 U/kg，总量8～10 U/kg，安全可靠。

2. 盐酸乙哌立松（妙纳）　用于痉挛型患儿，可缓解肌张力亢进，每日2～3 mg/kg分3次口服。

3. 丹曲林（硝苯呋海因钠，Dantrolene Sodium）　是一种苯妥英的衍生物，用于痉挛型患儿，开始每日2 mg/kg，分2次口服，逐步加量直至肌张亢进获得改善，但总量不超过每日400 mg。

4. 巴氯芬（氯苯氨丁酸，Baclofen）　是一种γ氨基丁酸受体激动剂，用于痉挛型患儿，开始每日0.75～1.5 mg/kg，分3次口服，渐增加剂量，最大1日不超过60 mg。不良反应有嗜睡、恶心、眩晕、呼吸抑制，偶有尿潴留。

5. 盐酸苯海索(安坦)　用于手足徐动型患儿,可改善肌张力。起始用小剂量,<6 岁剂量为每日 1 mg,>6 岁每日 2 mg 口服,根据疗效,可分别逐渐加量至每日 5 或 10 mg。

6. 抗癫痫药物　有癫痫发作者按发作类型给予抗癫痫药物治疗,可应用氯硝西泮、丙戊酸钠。参见“癫痫”一节。

7. 单唾液酸四己糖神经节苷脂　可促进患儿康复。20 mg 加入葡萄糖溶液 100 ml 中静脉滴注,每日 1 次,1 个疗程时间为,<1 岁 20 日,1～2 岁 30 日,2～3 岁 60 日,>3 岁 90 日。可用 1～4 个疗程。

（三）功能训练

1. 运动疗法　粗大运动疗法采用 Bobath 法为主,结合 Vojta 手法、上田手法等。

2. 技能训练　又称精细运动疗法,主要训练上肢和手的功能。通过积木、木钉、小丸等训练手的抓握,拇指示指捏、指尖捏的能力。通过穿珠子、描画等训练手眼的协调能力。

3. 口腔运动疗法　包括发音训练、咀嚼吞咽功能训练。

4. 感觉统合训练　主要是给患儿提供前庭、本体和触觉刺激的活动。前庭平衡功能训练采用 Bobath 球、平衡木、旋转圆桶、吊床、蹦床、滑板、秋千、钻笼等。触觉防御功能训练如抚触、按摩、玩沙、玩泥土、羊角球等。本体感觉失调功能训练如滑梯爬行、骑脚踏车、搬运物品等训练。

（四）手术治疗　用于非手术治疗效果欠佳的 3 岁以上的患儿。痉挛型脑瘫的手术包括:① 肌腱手术:如跟腱延长术;② 神经手术:如闭孔神经前支切断术、选择性脊神经后根切断术、脊神经后根部分分叉吻合术、周围神经缩窄术;③ 骨关节矫形手术。治疗手足徐动型脑瘫的手术有颈总动脉外膜交感神经网剥脱术。

（五）其他治疗

1. 矫形器的应用　在功能训练中,需用一些辅助器具,如踝足矫形器,矫正小儿异常姿势,调整肌肉紧张度。

2. 针灸及按摩　肢体按摩、针灸治疗如头针疗法可促进脑性瘫痪的康复。小针刀闭合疗法用于治疗尖足。

3. 物理治疗　包括水疗法、各种电疗、肌电生物反馈疗法、经络导平仪、脑循环仪等,可改善肌张力、语言障碍等。

4. 高压氧治疗　对于 12 个月,尤其是 6 个月内的婴儿脑瘫有效。在婴儿氧舱中纯氧治疗,压力 0.1 mPa,每日 1 次,10 日为 1 个疗程,一般用 2～3 个疗程,严重者 6～7 个疗程。

5. 神经干细胞移植　自体神经干细胞移植、胚胎嗅鞘细胞移植等,有效性维持 1～6 个月。

6. 脑瘫流涎症的治疗　可应用在唾液腺内注射A型肉毒毒素、下颌下腺导管移位术、行为疗法、口腔运动疗法、听觉肌电生物反馈疗法、功能训练、针灸及按摩、抗胆碱药物如阿托品等治疗。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　脑瘫的主要表现是运动障碍和姿势异常。在治疗中观察患儿肌肉痉挛、手足徐动、强直、共济失调、肢体震颤、肌张力低下、智力低下、癫痫、视力障碍、听力障碍、语言障碍、精神行为异常等有无改善。

2. 预后　儿童脑瘫的预后,关键在于开展康复治疗时间的早晚及大脑损害程度的轻重,是否有并发症等。对脑瘫越早干预治疗,越能较好地恢复功能。早期治疗可以抑制异常动作姿势,促进正常运动发育,防止肌肉挛缩和关节畸形。早期训练日常生活基本技能、发音、咀嚼、吞咽等,可提高生活质量,部分可达到生活自理,部分患者能学习和走向社会从事劳动。疗程越长,疗效越好。

3. 随访　轻度瘫痪、智力正常者可正常生活,早期治疗后大多数可上学。瘫痪较重、智力落后者治疗后略有好转,但不能正常生活。瘫痪严重、智力低下者治疗效果不明显,必须有人照顾日常生活。脑瘫病变是非进行的,但随着年龄的增长,异常姿势固定化,可发生肌肉挛缩,关节畸形,原来可行走的患儿最终会因肌肉肌腱挛缩而坐轮椅或卧床不起,对脑瘫儿童的生活造成巨大影响。

【治疗经验与解析】

1. 早期发现诊断后,应用药物如A型肉毒毒素缓解肌肉痉挛,同时进行功能训练,促进正常运动发育,抑制异常运动和姿势;利用中西医结合治疗等多种手段对患儿进行全面、多样化的综合治疗。如非手术治疗疗效欠佳,可用手术治疗。神经干细胞移植是将来治疗的发展方向。

2. 对脑瘫儿童进行有效长期的康复管理是脑瘫康复的主要内容之一。脑瘫患儿不仅要在医疗机构得到康复治疗,还需延伸到社区和家庭,从而保证康复治疗的持续性和长期性。家长与医务人员密切配合,共同制订训练计划、评估训练效果。可采用机构医院—社区医院—残联—家庭—学校相结合的康复模式,使脑瘫儿童能同时得到功能康复、教育、医疗保健和社会能力等全方位的服务,以最大限度地使脑瘫患儿得到全面康复,从而早日参与社会生活。

第七节　进行性肌营养不良

进行性肌营养不良(progerssive muscular dystrophy)是一组以进行性肌肉无力和萎缩、最终导致运动功能完全丧失为特征的家族性遗传性骨骼肌变性疾病。大多数病例有明确的家族史,约1/3的患儿为散发病例。病变累及肢体肌、躯干肌和头面肌,少数累及心肌。根据病情进展与预后等因素,本病可分为:假性肥大型(Duchenne型及Becker型)、面肩肱型、Emery-Dreifuss型、肢带型、远端型、眼肌型、强直型、先天性。其中以假性肥大型进行性肌营养不良最常见。

【诊断标准】

1. 男童出生时正常，3 岁左右开始发病，进行性对称性四肢肌萎缩无力，先累及四肢近端肌群，Gower 征阳性。腓肠肌有假性肥大，肌腱反射减弱到消失，无肌纤维性颤动。皮肤知觉正常，无肌痛或压痛，无发热，血沉正常。家族中可有类似患者。

2. 血清肌肉酶谱显著增高，尤以肌酸激酶为甚，高于正常 20～100 倍。

3. 肌活检符合肌营养不良改变。免疫组化染色示抗肌萎缩蛋白（dystrophin）缺失。

4. 肌电图检查神经元电位和传导速度正常，有肌源性损害。

5. 抗肌萎缩蛋白基因检测异常。

6. 排除脊肌萎缩症、多发性肌炎、重症肌无力及其他各型遗传性肌营养不良。

具有上述第 1、2、6 项可临床诊断假性肥大型肌营养不良，如同时具有第 3～5 项之一可确定诊断。

【治疗方案】

（一）一般治疗　合理营养，尽可能维持日常活动，避免过劳与感染。适度运动，不宜久卧。进行肌肉被动运动、按摩、物理治疗等。

（二）药物治疗　疗效不定，可试用以下治疗方法：① 三磷腺苷 20 mg，三磷酸尿核苷 20 mg，辅酶 Q_{10} 5 mg，间歇交替肌内注射，每日 1 次。② 肌生注射液 1 支，每日 1 次肌内注射，1～3 个月为 1 个疗程。③ 胰岛素葡萄糖治疗。皮下注射正规胰岛素，第 1 周每日 4 U，第 2 周每日 8 U，第 3 周每日 12 U，第 4 周每日 16 U，于每日清晨注射胰岛素后 1 小时内口服葡萄糖 50～100 g。有效者可于间隔 2～3 个月后重复治疗 1 个疗程。④ 加兰他敏 2.5 mg，肌内注射，每日 1～2 次，1 个月为 1 个疗程，亦可间断反复应用。⑤ 别嘌呤醇每日 8 mg/kg，分为 3 次口服，3 个月为 1 个疗程。⑥ 泼尼松每日 1 mg/kg，分 2～3 口服，10 日后有效可改为每日 0.75 mg/kg 口服，3 个月为 1 个疗程。持续用药 2 年，肌力增强作用可维持 3 年之久。⑦ 硝苯地平每日 0.25 mg/kg，分 2～3 次口服。⑧ 肌苷每次 10 mg/kg，每日 3 次口服。⑨ 维生素 E 每次 50 mg，每日 3 次口服。⑩ 中药如阿胶、虎潜健步丸。

（三）成肌细胞移植术　将近亲亲属正常的成熟肌肉中提取的成肌细胞（含有抗肌萎缩蛋白），经培养后注入患儿肌肉，选择双侧三角肌、肱二头肌、股四头肌、股二头肌、臀大肌、髂腰肌，采用多点注射。1 个月后可见患儿肌肉有抗肌萎缩蛋白表达，运动功能有进步，适用于病程早期。年龄越小，疗效越好。主要不良反应是排异反应和并发感染，需应用环孢素 A 减少排斥反应。抗肌萎缩蛋白基因疗法尚在试验阶段。

（四）外科治疗　晚期可进行矫形手术治疗。对跟腱挛缩而妨碍行走者可考虑跟腱延长术。如已不能起立行走而只能取坐位的患者应给予脊柱支架，以推迟脊柱后、侧凸畸形的发生。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察患儿运动功能有无改善或停止进展。该组疾病为慢性进行性进展性疾病，晚期因脊柱畸形、肋间肌、膈肌无力使肺功能受损，可发生肺部感染。平时注意观察有无肺部感染与心脏扩大。

2. 随访与预后　定期随访检查四肢肌肉肌力、运动功能，呼吸肌功能，进行心脏检查。假性肥大型中的 Duchenne 型多在 20 岁左右死于呼吸衰竭、心力衰竭、肺炎。先天性患者大多数患者在 2～23 岁内死于肺部感染，Becker 型、Emery-Dreifuss 型一般可活至中年，其他类型寿命不受影响。

【治疗经验与解析】

1. 目前对进行性肌营养不良尚无特效治疗，以对症及支持疗法为主，药物治疗皆无肯定疗效，基因替代疗法正在研究中。成肌细胞移植术给本病的治疗带来一线希望，是目前较为有效的治疗方法，但费用昂贵。

2. 应尽早发现基因携带者并给予遗传咨询和生育指导，对已怀孕的基因携带者应进行胎儿性别鉴定或产前基因诊断，避免患儿的出生。

第八节　急性中毒性脑病

急性中毒性脑病（acute toxic encephalopathy）是指中枢神经系统以外的感染性疾病、药物或毒物中毒等产生的毒性介质影响脑代谢和神经递质代谢，引起脑缺血缺氧、充血水肿，进而出现类似脑炎的精神神经症状者。本病多见于婴幼儿，如治疗及时多短暂即过，预后尚良好，多不造成后遗症。如不尽早诊断和积极治疗，会危及患儿生命或留有不同程度中枢神经系统后遗症。

【诊断标准】

1. 存在引起中毒性脑病的原发病　① 感染：重症肺炎、中毒性菌痢、败血症、猩红热、白喉、百日咳、伤寒、霍乱、肾盂肾炎、流感、暴发性病毒性肝炎、疟疾等。② 药物或毒物中毒：如铅、砷、汞、锰、磷、苯、乙醇、鼠药、一氧化碳、有机磷农药以及霉变甘蔗等中毒。

2. 全身感染中毒症状　如畏寒、发热、乏力、食欲不振、拒食等感染中毒症状。

3. 中毒性脑病表现　① 高热，婴儿或新生儿可有体温不升；② 颅内高压：年长儿多表现为头痛、喷射性呕吐，婴儿出现烦躁不安、尖叫、双目凝视、易惊和易激惹，前囟膨隆、紧张等；③ 意识障碍：嗜睡、昏睡、浅昏迷、深昏迷；④ 惊厥发作；⑤ 神经系统体征：双侧瞳孔大小及对光反射迟钝；肢体瘫痪，肌力、肌张力的改变；腱反射改变；出现脑膜刺激征或病理反射。

4. 脑脊液检查　压力增高，新生儿>0.78 kPa(80 mmHg)，<3 岁>0.98 kPa(100 mmHg)，>3 岁>1.96 kPa(200 mmHg)，脑脊液外观澄清，细胞数多在正常范围，蛋白质正常或轻度增加，糖和氯化物正常。

5. 脑电图和脑 CT　脑电图多呈弥漫性慢波表现，脑 CT 可观察脑水肿部位、

程度、脑室扩张及移位情况。

6. 排除化脓性脑膜炎、病毒性脑炎、结核性脑膜炎、瑞氏综合征等中枢神经系统疾病。

具备上述第1～6项可诊断为本病。

【治疗方案】

（一）一般治疗　给予充分营养供给，补充多种维生素，不能进食者鼻饲喂养或静脉营养，可酌情应用白蛋白、免疫球蛋白等。保持安静，病室空气流通，严密观察病情变化，监测心率、呼吸、脉搏、血压、经皮血氧饱和度、体温、尿量等生命体征，保证呼吸道通畅，充分给氧。

（二）病因治疗　对原发感染疾病明确者，选用敏感抗生素积极控制感染。原发感染暂未明确者，应积极进行相应的检查，尽快明确原发病的诊断，同时应给予广谱抗生素控制感染，待病因明确后改用敏感抗生素。对因药物和毒物所致的中毒性脑病，应根据药物或毒物的种类、进入途径和时间，采取相应排毒方法，控制中毒症状进一步加重。

（三）对症治疗

1. 控制脑水肿

（1）20%甘露醇：常用剂量为每次0.5～1.0 g/kg，30分钟内推注或快速滴入，每4～6小时1次，根据颅高压控制情况逐渐延长频次，疗程5～7日。有心肺功能不全者，或婴儿、新生儿则一般每次0.5 g/kg。

（2）甘油果糖：10%甘油果糖注射液每次5～10 ml/kg静脉滴注，1～2小时滴完，间隔4～6小时1次。甘油果糖可与甘露醇交替使用。

（3）呋塞米：在婴幼儿或心肺肾功能不全患者，呋塞米为降低颅内压的首选药物。每次0.5～1 mg/kg，静脉推注或肌内注射，每日2～4次，使用呋塞米时应注意水电解质紊乱。

（4）地塞米松：每日0.2～0.6 mg/kg，分3～4次静脉推注，先用较大剂量，2日后减量，根据病情应用3～5日。

2. 控制惊厥　常首选地西泮（安定），每次0.3～0.5 mg/kg静脉推注，必要时15～20分钟后可重复1～2次；或苯巴比妥钠，每次5～10 mg/kg，肌内注射或静脉注射；或10%水合氯醛，每次0.5 ml/kg，保留灌肠，每次量不超过1 g。使用抗惊厥药物时应注意呼吸情况。各种止痉药可交替使用以减少呼吸抑制。

3. 控制体温　高热患儿给予物理降温，一般采用头部冰袋、冰枕或冰帽降温，并配合使用退热药。如高热不退伴有反复惊厥发作时可考虑亚冬眠疗法，每次应用氯丙嗪、异丙嗪各1 mg/kg，肌内注射，每4～6小时可用药1次，配合物理降温，使肛温在2～3小时内降至35～37℃，维持体温在此水平12～24小时，以减少大脑氧耗，保护脑组织。

4. 纠正水、电解质和酸碱平衡紊乱　保证患儿每日出入量的平衡。如患儿有

脑水肿，应严格控制液体入量，采取边脱边补的方法，使患儿维持轻度脱水状态。根据生化和血气分析结果，及时补充电解质溶液，纠正酸碱紊乱。

5. 促进脑细胞代谢类药物

（1）神经生长因子：每次 1 支 18 μg 肌内注射，≤3 岁隔日 1 次，>3 岁每日 1 次，2～4 周为 1 个疗程。

（2）单唾液酸四己糖神经节苷脂：每日 20～40 mg，每日 1 次缓慢静脉滴注。在急性期可用量偏大，2～3 周后减少剂量，一般用 2～4 周。

（3）果糖二磷酸钠：每日 100～200 mg/kg，每日 1 次静脉滴注，2～4 周为 1 个疗程。也可口服，每次 2 片，每日 3 次。

（四）恢复期治疗 继续使用促进脑细胞代谢类药物及补充多种维生素；恢复期可结合采用高压氧、针灸、理疗等治疗措施。留有神经系统后遗症者及早进行康复训练。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容 治疗后注意观察：① 原发疾病的控制情况；② 脑病症状：惊厥、体温、头痛、呕吐、尿量；③ 体征：意识、血压、心率、呼吸节律、瞳孔大小、瞳孔对光反射、囟门大小及张力、眼球和肢体的运动、肌力、肌张力、腱反射、病理反射、脑膜刺激征等；④ 心率、呼吸、脉搏、血压、体温和经皮氧饱和度等生命体征监测，记录 24 小时出入量；⑤ 血电解质及动脉血气监测；⑥ 对原发疾病不明者，怀疑有感染者需尽早进行血、尿、粪、脑脊液等培养＋药敏试验，怀疑药物或毒物中毒者，取血、尿或胃液进行毒物分析检查。

2. 治愈标准 ① 原发疾病导致的症状、体征消失；② 中毒性脑病的症状、体征消失，无任何意识障碍；③ 脑电图、脑 CT、脑 MRI 恢复正常；④ 无任何后遗症，如智力减退、失明、听力障碍、肢体瘫痪、癫痫等。

3. 随访 本病多数预后良好，神经系统症状在短期内消失，不留后遗症。部分抽搐频繁、昏迷时间长患儿可遗留智力低下、失明、耳聋、瘫痪、癫痫发作等后遗症。随访内容包括：① 在门诊定期监测受损神经系统的恢复情况，如有吞咽困难、语言及运动障碍、听力受损等，及时进行康复训练和听力修复；② 继发癫痫患儿，正规使用抗癫痫药物，定期监测血药浓度和药物不良反应；③ 脑电图、脑 CT 或 MRI 异常患儿，门诊定期复查。

【治疗经验与解析】

1. 小儿急性中毒性脑病均有原发疾病，因此必须积极进行相应检查以尽快明确病因。以脑病为突出表现的婴幼儿，如怀疑有原发感染但感染病灶或病原菌未明者，在积极检查的同时，首选广谱抗生素抗感染，待病因明确后再改用敏感抗生素。

2. 中毒性脑病患儿在应用高渗脱水剂和呋塞米时，尿量明显增多，加上原发疾病与颅内高压征所导致的发热、呕吐和腹泻等引起液体丢失，极易发生水、电解

质酸碱平衡紊乱，因此需密切监测患儿液体出入量、血压、电解质和酸碱，根据具体情况适当地补充液体和电解质，以使患儿保持轻度脱水状态为宜。在电解质平衡方面更应注意防止和纠正低钠血症，避免细胞外液进入细胞内而加重脑水肿和低血容量。

3. 如中毒性脑病患儿合并感染性休克时，颅高压和休克均会对生命构成严重威胁，因此在临床处理时一般采用边补边脱的原则，在进行脑脱水的同时，又进行扩容补充循环血容量。在治疗过程中应严密监测有效循环和颅内压，使患儿既维持轻度脱水状态，又保持一定尿量和正常血压。如病变以脑水肿、颅高压为主，而血压及肢体循环相对稳定，则以降颅压治疗为主，防止颅内压进一步升高影响脑干心血管中枢而引起神经源性休克。

第九节　急性小脑性共济失调

急性小脑性共济失调(acute cerebellar ataxia)是发生于急性病毒或细菌等感染之后，由于病毒等直接侵害小脑或自身免疫反应，产生以小脑功能障碍为主要特征的临床综合征。本病的严重病例亦可有神经系统较广泛受累。多见于1～4岁的小儿，病程大多呈自限性，预后较好。

【诊断标准】

1. 前驱感染　急性发病，发病前1～3周可有前驱病毒或细菌感染。

2. 临床表现　① 以小脑性共济失调为主要表现，步态不稳，可有震颤、眼球异常运动、语言障碍。② 指鼻试验、跟膝胫试验、昂伯征不稳。③ 一般无发热、颅神经受累、锥体束征、脑膜刺激征或感觉障碍。④ 脑脊液检测和脑电图基本正常。

3. 排除病毒性脑炎、化脓性脑膜炎、格林-巴利综合征、脑占位病变、脑干脑炎、小脑肿瘤、先天性代谢性疾病、药物中毒等。

具备上述1～3项可诊断为本病。

【治疗方案】

（一）一般治疗　急性期应卧床，加强护理，防止因共济失调导致意外伤害。注意营养和液体的维持，直至病情停止发展。

（二）药物治疗

1. 糖皮质激素或免疫球蛋白　有自身免疫反应者，可用糖皮质激素5～7日，或静脉滴注大剂量免疫球蛋白，每日400 mg/kg，用3～5日。

2. 抗病毒药物　前驱感染为病毒感染，有证据是病毒直接侵犯而引起发病者，可早期应用抗病毒药物，如利巴韦林每日10～15 mg/kg，静脉滴注5～7日，或干扰素每日10万U/kg，肌内注射5～7日。水痘感染所致急性共济失调可用阿昔洛韦，参见“水痘”一节。

【疗效观察与随访】　治疗后观察步态、眼球运动、语言方面的异常有无改善。

典型的急性小脑性共济失调预后较好，多数病例在起病 1 周至 2 个月内完全恢复，少数严重病例可有持续的共济失调、震颤、语言不清等。个别病例可复发，复发病例可遗留智力低下、行为异常等后遗症。

【治疗经验与解析】 本病缺乏特效治疗。所幸本病有自限性，大部分病例在发病 1 周内好转，2/3 病例在 2 个月内症状全部消失，因此，治疗主要是加强护理。关于糖皮质激素的使用，其疗效和必要性尚无定论。

第十节　脑脓肿

脑脓肿(brain abscess)是指化脓性致病菌侵入脑组织内导致脑组织坏死液化而形成的坏死性脓腔。根据细菌来源，本病可分为：① 血源性：由身体其他部位感染产生的菌血症或脓毒败血症，经血行将细菌播散到脑内引起。法洛四联症并发的脑脓肿也属于此类。② 邻近感染局部扩散性：如鼻旁窦化脓性炎症导致额叶脓肿，中耳或乳突感染导致颞叶或小脑脓肿等。③ 外伤性：头颅开放性损伤、脑脊液鼻漏或耳漏导致脑脓肿。④ 隐源性：原发病灶难以发现的脑脓肿。

【诊断标准】

1. 病史特点　可有败血症、皮肤化脓性感染、肺脓肿、开放性颅脑损伤、中耳炎、鼻窦炎、法洛四联症、细菌性心内膜炎等病史。

2. 临床表现　有化脓性脑膜炎或脑炎的临床表现，高热、头痛、呕吐或视盘水肿及定位体征。

3. 影像学检查　头颅 CT 或磁共振检查显示脑脓肿。

具备上述第 2、3 项，伴或不伴第 1 项，可诊断为本病。

【治疗方案】

（一）一般治疗　卧床休息，加强营养。保持水电解质平衡，纠正酸碱代谢紊乱，昏迷患儿可鼻饲或静脉营养。急性期严密监测患儿意识、呼吸、脉搏、血压，观察瞳孔及呼吸节律的改变，以便及早发现脑疝、呼吸衰竭。适当控制液量，既要保证患儿入量，又要避免输液量过多加重脑水肿，入量一般为生理需要量的 75%。

（二）药物治疗

1. 治疗指征

(1) 用于脓肿包膜未形成之前的早期脓肿(尤其是直径<3 cm 的单个脓肿)、颅内压升高不明显者，目的是使炎症局限、形成包膜，然后进行手术。

(2) 用于手术过程中和术后。

(3) 单纯应用药物治疗(不进行手术治疗)的指征：① 患儿一般状况较差，不能耐受手术；② 颅内多发性小脓肿，分布范围广泛，不易手术；③ 脓肿位于重要功能区，特别在优势半球，不宜手术；④ 伴有脑膜炎或室管膜炎；⑤ 脑积水需要进行分流术，但手术可能导致感染扩散。

2. 抗生素治疗 应针对不同种类脑脓肿的原发感染病灶的致病菌，选择相对应的细菌敏感的抗生素。血源性感染以金黄色葡萄球菌多见；鼻源性感染以链球菌多见；耳源性感染以厌氧链球菌、变形杆菌、肠杆菌多见；外伤性感染以金黄色葡萄球菌、肠杆菌多见。原发感染病灶培养尚未检出细菌或培养阴性者，则依据病情选用抗菌谱较广又易通过血脑屏障的抗生素，剂量偏大，参见“化脓性脑膜炎”一节。单纯应用抗生素治疗的疗程为 6～8 周，疗程完成后即使 CT 仍显示异常，也可减量或停药。术后抗生素治疗的疗程一般为 4 周。

3. 降颅压治疗 参见“病毒性脑炎”一节。激素应慎用，以免削弱机体免疫能力。

（三）手术治疗

1. 手术指征 用于脓肿包膜形成后。其他手术指征包括：① CT 显示脓肿有明显的占位效应；② 脓肿诊断困难，需手术来鉴别；③ 脓肿位于脑室附近，极有可能破入脑室；④ 颅内压明显增高；⑤ 药物治疗 2 周脓肿继续增大，或药物治疗 4 周脓肿未见明显缩小者。

2. 手术方式 ① 穿刺抽脓术；② 穿刺后导管持续引流术；③ 切开引流术；④ 脓肿切除术。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容 治疗中观察患儿意识、呼吸、脉搏、血压，观察瞳孔及呼吸节律的改变，神经系统体征，以便及早发现脑脓肿可发生的两种危象：① 脑疝形成：颞叶脓肿易发生颞叶钩回疝，小脑脓肿则常引起小脑扁桃体疝，而且脓肿所引起的脑疝较脑瘤者发展更加迅速。有时以脑疝为首发症状而掩盖其他定位征象。② 脓肿破裂而引起急性脑膜脑炎、脑室管膜炎：常表现突然高热、头痛、昏迷、脑膜刺激征、角弓反张、癫痫等。其脑脊液可呈脓性，颇似急性化脓性脑膜炎，但其病情更凶险，且多有局灶性神经系统体征。

2. 随访与预后 单纯药物治疗后，或手术治疗后，随访检查神经系统体征，定期进行头颅 CT 等检查。影响疗效和预后的因素有：① 诊治是否及时，晚期患者常因脑干受压或脓肿破溃而导致死亡；② 致病菌的毒力，特别是厌氧链球菌引起的脑脓肿发病率和死亡率均较高，可能与其破坏脑组织的毒力有关；③ 心源性、肺源性和多发性脑脓肿预后差；④ 婴幼儿患者预后较年长儿差。

【治疗经验与解析】 穿刺抽脓及持续引流术中应尽量抽脓并冲洗干净，使脓腔塌陷闭合，避免反复穿刺导致感染扩散及出血。对穿刺抽脓 1～2 次后症状仍无改善甚至恶化者，或 CT 示脓腔无缩小者，应及时改行脓肿切除术。对病程较长的晚期厚壁脓肿、外伤性脑脓肿伴异物残留、脓肿大或单发多房性脑脓肿、穿刺引流无效及经其他治疗脑疝未缓解者，应考虑脓肿切除术。

第十一节　脑积水

脑积水(hydrocephalus)是指由于中枢神经系统先天畸形、感染、出血或肿瘤导致脑脊液循环障碍等,致使脑室、脑池及蛛网膜下腔内脑脊液总量增多,引起颅内压力增高和头颅增大(见于颅缝融合之前)的临床征象。本病多见于 6 个月以内婴儿。根据脑脊液循环的阻塞部位,可分为:① 交通性(非梗阻性)脑积水:阻塞部位在第 4 脑室孔以下;② 非交通性(梗阻性)脑积水:阻塞部位在第 4 脑室孔以上。根据病因可分为:① 先天性脑积水:先天畸形所致,如 Dandy-Walker 综合征、Arnold-Chiari 畸形等;② 继发性脑积水:继发于脑炎、脑膜炎、颅内出血或肿瘤。

【诊断标准】

(一) 诊断依据

1. 临床表现　① 小婴儿头颅扩大,增长速度快,囟门膨出,颅缝裂开,头颅外形变圆,叩诊有破壶音,颅骨透照试验阳性。两眼落日状。② 可有眼球震颤、额和颞部静脉怒张、惊厥、颅神经麻痹、肢体瘫痪。③ 颅缝已闭合的儿童,无头颅增大,有颅内压力增高表现,如头痛、呕吐等。

2. 影像学检查　头颅 CT 和磁共振检查可确诊脑积水。影像学检查和病史可提供脑积水病因。

具备上述第 1、2 项可诊断为本病。

(二) 分型诊断

1. 交通性(非梗阻性)脑积水　侧脑室注射 1 ml 中性酚红,2～12 分钟内做腰椎穿刺,脑脊液可见酚红,提示系非梗阻性脑积压水。

2. 非交通性(梗阻性)脑积水　侧脑室注射 1 ml 中性酚红,2～12 分钟内做腰椎穿刺,若注射酚红后 20 分钟脑脊液仍未见酚红出现,提示为梗阻性脑积水。

【治疗方案】

(一) 一般治疗　加强营养与护理。对营养不良的患儿的治疗参见“蛋白质-热能营养不良”一节。保持水电解质平衡,纠正酸碱代谢紊乱,根据病情可鼻饲或静脉营养。监测患儿意识、呼吸、脉搏、血压,观察瞳孔及呼吸节律的改变,以便及早发现脑疝。适当控制液量。

(二) 非手术治疗　用于手术前或早期或病情较轻者,以暂时减少脑脊液的分泌,可应用乙酰唑胺(醋氮酰胺),每日 25～50 mg/kg,分 3～4 次口服。长期应用可引起低血钾、代谢性酸中毒,应补充钾盐。如颅内压过高,可应用甘露醇脱水,或经前囟或腰椎反复穿刺放液。

(三) 手术治疗　对病情进展较快的脑积水,头颅明显增大,且大脑皮质厚度超过 1 cm 者,可采取手术治疗。手术治疗的禁忌证包括:① 合并颅内感染不能用抗生素控制者;② 脑脊液蛋白过高或有新鲜出血者;③ 腹腔有炎症或腹水者,

不宜进行脑室-腹腔分流术；④ 颈胸部皮肤有感染者，不宜进行脑室-颈外静脉等分流术。手术可分为以下几种：

1. 解除病因手术　如大脑导水管成形术或扩张术，正中孔切开成形术及颅内占位病变摘除术等。

2. 脑脊液分流术　建立脑脊液循环通路，解除脑脊液的积蓄，兼用于交通性或非交通性脑积水。颅内分流术有侧脑室-小脑延髓池分流术，第三脑室造瘘术、脑室矢状窦分流术；颅外分流术有侧脑室-腹腔、心房、颈外静脉等分流术等。分流手术的常见并发症有分流系统阻塞、感染、分流过度或不足。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　对任何试图用药物控制脑积水者，都应密切观察神经系统的症状和体征，并定期进行影像学检查观察脑室大小的变化。在病情进展较缓的患儿，如适应性较好，营养和发育可正常，极少有神经系统症状，但患者可有进行性脑室扩大，这样一些儿童虽然有代偿能力，但终究也会影响儿童的神经系统发育。

2. 预后　本病预后差别很大，主要视病因和病变程度，如能根治阻塞的原因，有可能完全治愈，智力发育可不受影响。约 1/3 患儿病情可自然静止，不再发展。如梗阻原因难以解除，或合并其他先天畸形则预后差。

【治疗经验与解析】　药物治疗一般用于分流手术前暂时控制脑积水发展，只适用于轻度脑积水。许多患儿有营养不良、极度消瘦，不宜使用呋塞米，以免造成低血钾和脱水。

第十二节　瑞氏综合征

瑞氏综合征(Reye syndrome)又称为脑病合并内脏脂肪变性，是与病毒感染、阿司匹林等药物、中毒、遗传等因素有关的，以急性脑水肿与全身内脏脂肪变性为特征的全身性线粒体功能障碍性疾病。发病年龄多为 6 个月至 4 岁和 10～14 岁。死亡原因大多与急性颅压增高导致的脑疝有关。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 发病前数日至 3 周内可有前驱病毒感染，如上呼吸道感染、胃肠炎、水痘等。

2. 反复呕吐、嗜睡、意识障碍、惊厥、昏迷，不发热。婴儿呕吐少，可发热、惊厥、呼吸衰竭。脑脊液检查除压力高外其余正常。脑电图有弥漫性高幅慢波，部分有癫痫样棘波。

3. 肝脏轻至中度增大，肝功能异常，无黄疸。肝脏活检有特异性微小囊性脂肪浸润。

4. 血生化检查可见，① 转氨酶增高，血清胆红素基本正常；② 乳酸增高；

③ 肌酸激酶增高；④ 凝血酶原时间延长；⑤ 低血糖(年幼儿多见)；⑥ 血氨升高。

5. 排除中枢神经系统感染性疾病、中毒性脑病、遗传代谢性疾病、药物中毒等。

具有上述第1～5项可诊断为本病。

（二）分期诊断

1. Ⅰ期　较安静，有呕吐、嗜睡、淡漠，肝功能异常。

2. Ⅱ期　意识模糊，定向力丧失，谵妄，不安，呼吸深快，腱反射亢进，肝功能不全。

3. Ⅲ期　浅昏迷，抽搐，去皮层强直，病理反射阳性，瞳孔对光反射存在，过度换气，肝功能不全，脑电图异常。

4. Ⅳ期　昏迷加深，惊厥，去大脑强直，瞳孔散大，对光反射消失，呼吸不整，视盘水肿。

5. Ⅴ期　深昏迷，全身肌张力消失，呼吸抑制，瞳孔散大固定，腱反射消失，心率变慢，血压降低，脑电图等电位。

【治疗方案】

（一）一般疗法　充分营养，昏迷患儿鼻饲喂养或静脉营养。供给水和电解质，监测血气，及时纠正水电解质平衡紊乱与代谢性酸中毒、呼吸性碱中毒。重症患儿持续监测生命体征，给予氧气吸入。加强护理，抬高头位，保持呼吸道通畅。

（二）药物治疗

1. 脑水肿治疗　20%甘露醇每次0.5～1 g/kg，根据病情4～6小时静脉推注1次，疗程5～7日。可配合应用地塞米松、呋塞米，与甘露醇交替静脉推注，也可应用过度通气疗法使 $PaCO_2$ 降低，脑血管收缩，降低颅内压。参见“病毒性脑炎”一节。限制液体入量，但也要防止低血容量休克。

2. 纠正代谢紊乱　左旋肉毒碱(卡尼丁)促进线粒体脂肪酸β氧化，每次2～4 mg/kg，每日3次口服。静脉滴注药物时，溶剂采用10%葡萄糖液，纠正低血糖。血糖降低显著者可先静脉推注50%葡萄糖液，然后静脉持续滴注10%葡萄糖液以纠正低血糖，待血糖稍高于正常水平后加用胰岛素以减少血游离脂肪酸。应用维生素K每日1～5 mg肌内注射，治疗低凝血酶原血症。纠正高氨血症可应用精氨酸，每日1次，每次0.2～0.4 g/kg加入10%葡萄糖液静脉滴注4小时以上，口服乳果糖。肝功能异常可应用保肝降酶药物，参见“甲型病毒性肝炎”一节。

3. 控制惊厥　应用地西泮、苯巴比妥钠、水合氯醛等药物抗惊厥，参见“病毒性脑炎”一节。

4. 神经细胞保护剂　恢复期可应用神经生长因子、单唾液酸四己糖神经节苷脂、胞磷胆碱、果糖二磷酸钠、维生素B族药物等，参见“病毒性脑炎”一节。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗后注意观察：① 脑水肿表现：头痛、呕吐、惊厥、意识改变；

② 体征：瞳孔大小、瞳孔对光反射、囟门大小及张力、肌力、肌张力、腱反射、病理反射等；③ 重症患者需持续监测心率、呼吸、脉搏、血压和经皮氧饱和度等生命体征，记录 24 小时出入量；④ 复查血清丙氨酸氨基转移酶、门冬氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶、肌酸激酶、血清胆红素、血氨、血糖、血乳酸、丙酮酸、游离脂肪酸、凝血功能、血电解质、动脉血气、脑脊液压力等，病情允许的情况下行脑电图、脑 CT、脑 MRI 检查。

2. 治愈标准　① 临床症状、体征消失，神志清楚，反应灵敏；② 肝功能恢复正常，血氨、血糖、肌酸激酶、凝血酶原时间恢复正常；③ 脑电图恢复正常节律，弥漫性慢波消失；④ 无任何后遗症，如智力减退、肢体瘫痪、癫痫、语言障碍等。

3. 随访　① 留有神经系统后遗症者，神经专科门诊定期监测受损神经系统的恢复情况，进行康复训练；② 继发癫痫患儿，正规使用抗癫痫药物，定期进行血药浓度、药物不良反应和动态脑电图监测。

【治疗经验与解析】 严格控制脑水肿是本病治疗的关键，使用甘露醇剂量一般偏大，每次 1.0 g/kg，有脑疝迹象时首剂可用到 2.0 g/kg，需机械通气的重症患者还可进行过度换气治疗以尽快降低颅内压。

第十三节　小儿急性偏瘫

小儿急性偏瘫(acute hemiplegia in infancy and childhood)，又称脑动脉血栓形成(cerebral artery thrombosis)，是由于多种病变导致的脑动脉血栓形成、脑栓塞、血管闭塞或出血，导致脑血流灌注不足而累及一侧锥体束的功能而造成一侧肢体瘫痪的临床综合征。小儿急性偏瘫可见于小儿任何年龄，但以 6 岁以下多见。根据病因可分为：① 特发性小儿急性偏瘫：占 30%～50%，目前技术水平尚找不到致病原因；② 症状性(继发性)小儿急性偏瘫：见于感染、颅内病变或创伤、癫痫、心脏病、血液病、结缔组织病、代谢性疾病等。根据病理可分为：① 缺血性：由于脑血栓形成、脑栓塞、血管闭塞所致。② 出血性：由于颅内出血所致。

【诊断标准】

(一) 诊断依据

1. 近期可有感染、颅内病变或创伤、心脏病、血液病、结缔组织病、代谢性疾病等病史。

2. 急性偏瘫，可先为弛缓性瘫痪，后转为痉挛性瘫痪，可伴有惊厥、意识障碍、颅内压增高等症状。

具备上述两项，可诊断为本病。

(二) 分型诊断

1. 暴发性　突然偏瘫，常合并惊厥发作和意识障碍。

2. 急性　偏瘫一般在 3～7 日内发展到顶点，多数不伴惊厥发作，意识障碍不

明显或仅为一过性。

3. 轻型　仅有暂时性一侧肢体软弱无力，数日内可恢复正常。

4. 复发性　指一侧肢体在瘫痪恢复后，该侧又多次发生瘫痪。

【治疗方案】

（一）一般治疗　卧床休息，监测生命体征，吸氧，保持呼吸道通畅。防治高热，维持血压稳定，纠正代谢紊乱，维持血糖于正常水平，改善循环。加强护理，防治褥疮。惊厥者给予止惊剂。

（二）病因治疗　对于有明确病因者应及时进行针对性处理。例如，对癫痫所致者应积极控制惊厥；对颅内血肿、肿瘤、血管畸形要尽可能手术治疗；对感染如化脓性脑膜炎、结核性脑膜炎、钩端螺旋体病等要应用相应抗生素等治疗；对法洛四联症、心房纤颤、感染性心内膜炎、血小板增多症、凝血功能异常等的治疗参见有关章节。对维生素 K 缺乏所致颅内出血的急性偏瘫应用维生素 K 治疗；对结节性多动脉炎、系统性红斑狼疮、多发性大动脉炎等结缔组织病，可用肾上腺皮质激素或免疫抑制剂治疗。

（三）急性期治疗

1. 溶栓治疗　适应证为发病后 6 小时内的脑血栓形成、脑栓塞，无意识障碍者。禁忌证为有出血倾向、颅内出血、颅内动脉瘤、动静脉畸形、颅内肿瘤、手术或创伤 10 日内、结核、消化性溃疡或对该类药物过敏者。不良反应较明显，可增加出血倾向，可引起出血性梗死或过敏反应，应慎用。用药前后和用药期间进行凝血、纤溶指标监测，调整剂量。先应用糖皮质激素防止过敏。

(1) 尿激酶：每日 1 万～2 万 U/kg 加入生理盐水 100～250 ml 中静脉滴注，每日 1 次。

(2) 前尿激酶：每日 1～2 mg/kg 加入生理盐水 100～250 ml 中静脉滴注 1 小时，每日 1 次。

(3) 基因重组组织型纤溶酶原激活剂：每日 1～2 mg/kg 加入生理盐水 100～250 ml 中静脉滴注 3 小时，每日 1 次。

2. 降纤治疗　适应证和禁忌证同上。东菱克栓酶，每日 0.2 U/kg 加入生理盐水 100 ml 中静脉滴注，每日 1 次或隔日 1 次，连用 3 次。降纤酶，首日 0.2 U/kg 加入生理盐水 100 ml 中静脉滴注，以后每日 0.1 U/kg 加入生理盐水 100 ml 中静脉滴注，10～14 日为 1 个疗程。

3. 介入溶栓治疗　应用选择性导管技术进行脑动脉局部溶栓治疗，疗效和安全性较高。

4. 脑水肿治疗　如脑水肿明显可用甘露醇脱水，或酌情使用地塞米松，参见“病毒性脑炎”一节。

5. 钙通道阻滞剂　应在急性偏瘫起病 12 小时内应用，可增加缺血脑区血流量。常用的有以下几种。尼莫地平每日 0.2 mg/kg 加入葡萄糖液静脉滴注，每日

1次，或每日1～2 mg/kg，分3次口服，注意监测血压。对反复发生的交替性偏瘫可用氟桂利嗪（西比灵），每日5～10 mg，顿服。桂利嗪，每日1 mg/kg，分3次口服。

6. 抗凝剂　用于血栓形成、动脉梗死、闭塞性脉管炎、高凝状态，不宜用于有出血倾向、颅内出血、血管瘤、血小板减少、手术或创伤10日内者。低分子肝素较为安全，用量为每次85 U/kg，皮下注射，每日1～2次，疗程10日。

7. 低分子右旋糖酐　可降低血液黏稠度，稀释血液，改善血液循环。每日10 ml/kg，静脉滴注，连用10～15日。

（四）恢复期治疗

1. 扩血管药物　急性期或脑水肿者不宜应用。可在发病3周后慎重使用。常选用以下药物：

(1) 川芎嗪与丹参注射液：川芎嗪注射液4 mg/kg，加入葡萄糖100～250 ml静滴，每日1次，1～3周为1个疗程。丹参注射液4～8 ml，加入葡萄糖液100～250 ml中静脉滴注，每日1次，1～3周为1个疗程。

(2) 盐酸罂粟碱：剂量为每日15～30 mg，加入葡萄糖液250 ml中静脉滴注，连用5～7日。

2. 神经细胞保护剂　恢复期可应用神经生长因子、单唾液酸四己糖神经节苷脂、胞磷胆碱、果糖二磷酸钠、B族维生素药物等，参见“病毒性脑炎”一节。

3. 康复治疗　急性期过后应尽早开始肢体功能锻炼及智力、语言训练，辅以理疗、针灸等方法，促进神经功能恢复。瘫痪者，应每日做各关节的被动活动，功能锻炼。应给以心理支持和行为治疗，鼓励患儿主动参加治疗，注意生活技能的锻炼。有失语者宜进行语言训练。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察瘫痪肢体的肌力、四肢运动情况、语言情况等。可进行脑磁共振血管造影（MRA）或数字减影（DSA）下进行全脑血管造影。观察原发病的病情变化。

2. 随访　恢复期定期随访康复治疗的效果。偏瘫常常只有部分性恢复，易遗有轻偏瘫，运动的恢复主要在起病6个月以内开始，下肢活动恢复较早、较完全，而手的精细动作恢复较差。偏瘫严重者，患肢以后可有萎缩，其发育明显落后于对侧的正常肢体。以严重惊厥发作为起病表现的患儿预后较差，难以完全恢复正常，多数仍将有持续多年的癫痫发作，且难以用药控制，瘫痪也不易恢复，多有智力发育落后和行为异常。婴幼儿偏瘫伴有失语者，语言障碍的恢复较快，持久性失语少见。



【治疗经验与解析】

1. 对急性偏瘫患儿除了对病因、对症治疗外，尽快使用钙通道阻滞剂，慎用溶栓或降栓治疗。对于血管扩张剂，一般不主张在急性期应用，可导致脑内盗血综

合征，应在发病3周后，当脑血管自动调节功能恢复时，才慎重使用，适用于脑动脉炎伴管腔狭窄或血栓形成的恢复期。抗凝剂主要是应用于血栓形成过程正在继续发展的病例、有多发性血管梗死的病例，以及有梗死复发的可能时。

2. 血液稀释疗法是在不减少有效循环血量的情况下，通过降低红细胞压积和血液黏稠度，改善脑血液循环，增加脑血流量，可以减少后遗症。常用低分子右旋糖酐，也可应用羟乙基淀粉。

第十四节　脊髓性肌萎缩

脊髓性肌萎缩(spinal muscular atrophy，SMA)又称为脊肌萎缩症，是由于运动神经元存活基因(SMN)端粒侧第7外显子缺失等引起脊髓前角运动神经元和脑干运动神经核变性，进而导致进行性、对称性、肢体近端为主的广泛性弛缓性瘫痪与肌萎缩的常染色体隐性遗传性疾病。发病率为1/2万活产儿。根据发病年龄和肌无力严重程度，可分为SMA-Ⅰ型(婴儿型，Werding-Hoffmann病)、SMA-Ⅱ型(中间型或慢性婴儿型)、SMA-Ⅲ型(少年型，Kugelberg-Welander病)。大多数患者为SMA-Ⅰ型，其次为SMA-Ⅱ型，而SMA-Ⅲ型发病率最低。

【诊断标准】　参照1993年Cobben诊断标准而定。

1. SMA-Ⅰ型　① 生后6个月内起病，对称性进行性近端肢体和躯干肌无力、肌萎缩，不累及面肌及眼外肌。吸吮、吞咽、呼吸困难。不能独坐。无反射亢进、感觉缺失或智力障碍。② 家族史符合常染色体隐性遗传方式。③ 血清肌酸磷酸激酶[CPK，又称肌酸激酶(CK)]正常。④ 肌电图提示神经元受损。⑤ 肌活检符合前角细胞病变。⑥ SMA基因缺失或突变。

具备上述第①～④项，或第①、③、④、⑤项，或第①、③、④、⑥均可诊断本病。

2. SMA-Ⅱ型　① 生后6～18个月起病，对称性进行性近端肢体肌无力、下肢重于上肢；多发性微小肌阵挛，无吸吮、吞咽、呼吸困难；能独坐；②～⑥项同SMA-Ⅰ型。

3. SMA-Ⅲ型　① 多在5～15岁出现症状，步态异常，下肢近端肌无力进展缓慢，渐累及下肢远端和上双肢；② 家族史符合常染色体隐性遗传方式；③ 血清肌酸磷酸激酶多增高；④～⑥项同SMA-Ⅰ型。

【治疗方案】

(一) 一般治疗　本病无特效治疗，主要为对症、支持疗法。吸吮和吞咽困难者可鼻饲或静脉营养。对咳嗽无力者要帮助翻身、拍背、吸痰，也可用化痰药物如α-糜蛋白酶雾化吸入。维持呼吸道通畅，对呼吸困难者必要时可进行机械通气。服用B族维生素，进行心理治疗。治疗各种并发症，防治肺部感染及褥疮、营养不良、骨骼畸形、心理行动障碍。

(二) 康复治疗　对SMA-Ⅱ型、SMA-Ⅲ型患儿，进行主动和被动运动，能

保护关节的活动度和防止挛缩。理疗、针灸等治疗亦能减轻关节挛缩的痛苦。对弓形足和足下垂，可进行踝关节融合术。对脊柱弯曲和关节挛缩畸形，可手术矫治。

【疗效观察与随访】 治疗中观察肌力情况和并发症情况。目前为止SMA无特异治疗，预后主要与疾病的类型有关，SMA－Ⅰ型患者一般生存期在2岁以内，SMA－Ⅱ型患者生存期在5岁以内，而SMA－Ⅲ型患者可存活至成人，病情进展较慢，最终死于呼吸肌麻痹。

【治疗经验与解析】 本病尚无特效治疗。现有的治疗目的是尽量维持其生存。对呼吸困难者可考虑给予间断性或持续性非侵袭性通气支持，近年国外发展起来的小面罩、小型可携带正压呼吸器、脉冲测氧仪等可为小婴儿的家庭治疗提供方便。

（唐洪丽　吴升华）

第十五节　重症肌无力

重症肌无力(myasthenia gravis)是遗传、自身免疫反应、病毒感染等因素累及神经肌肉接头处乙酰胆碱受体，导致神经肌肉接头处传导障碍，产生骨骼肌无力的临床综合征。根据发病年龄和临床特征分为：① 新生儿期重症肌无力：新生儿先天性重症肌无力：遗传性乙酰胆碱受体离子通道异常，多为常染色体隐性遗传；新生儿暂时性重症肌无力：重症肌无力的母亲的抗乙酰胆碱受体抗体引起新生儿一过性自身免疫反应；② 儿童期重症肌无力：抗乙酰胆碱受体抗体引起的自身免疫性疾病。主要分为眼肌型、全身型、脑干型(重症激进型)。常合并胸腺肥大、胸腺瘤、其他自身免疫性疾病如甲状腺功能亢进、甲状腺炎、系统性红斑狼疮、幼年特发性关节炎等。

【诊断标准】 参照2007年Parr JR和Jayawant S的诊断标准。

1. 临床表现

(1) 新生儿先天性重症肌无力：① 生后即有上眼睑下垂、全身肌无力。② 常有家族史，但与母亲是否患重症肌无力无关。③ 无自然缓解。

(2) 新生儿暂时性重症肌无力：① 生后肌无力，吸吮、吞咽、呼吸困难，但少有上眼睑下垂。② 母亲患重症肌无力。③ 6周内自然缓解。

(3) 儿童期重症肌无力：婴幼儿期发病。① 眼肌型：上眼睑下垂，先为一侧，后发展至两侧。可有其他眼外肌受累。晨轻暮重。② 全身型：四肢、躯干、眼外肌肌无力，腱反射减弱或消失。可有重症肌无力危象。③ 脑干型：吞咽和构音困难，声音嘶哑，重症肌无力危象。

2. 辅助试验　具备以下5项中的2项：① 新斯的明试验阳性：每次0.04 mg/kg肌内注射，最大量＜1 mg，15～40分钟肌力一时明显增强。或者，依酚氯铵(腾喜龙)试验阳性：每次0.2 mg/kg，最大量＜10 mg，肌内注射或静脉注射，1

分钟肌力一时明显增强。② 眼肌型患者的 30 分钟睡眠试验或 20 分钟眼眶冰试验阳性(眼裂比原先增大≥3 mm)。③ 肌电图重复神经刺激(RNS)检查异常:肌动作电位波幅递减(低频 RNS 第 4～6 波与第 1 波比较,波幅递减>10%)。④ 血清抗乙酰胆碱受体抗体升高>10 nmol/L。⑤ 抗胆碱酯酶药物有效。

具备上述临床表现之一项,同时具备辅助试验 5 项中的 2 项(先天性重症肌无力患儿药物诊断试验阴性,血清抗乙酰胆碱受体抗体不高,抗胆碱酯酶药物无效),可诊断本病。

【治疗方案】

（一）一般治疗　重症者卧床休息,给予对症和支持治疗。对吸吮、吞咽困难者给予鼻饲或静脉营养。保持呼吸道通畅。呼吸困难严重者进行机械通气。加强护理,防治褥疮。忌用加重神经肌肉接头传导的药物如氨基糖苷类抗生素、奎宁、奎尼丁、普鲁卡因胺、普萘洛尔、氯丙嗪和各种肌肉松弛剂。

（二）药物治疗

1. 抗胆碱酯酶药物　用于儿童期重症肌无力和重症新生儿暂时性重症肌无力。首选溴吡斯的明(溴化吡啶斯的明),<5 岁每日 2 mg/kg,>5 岁每日 1 mg/kg,均为分为 4～6 次口服;或新生儿每次 5 mg,婴幼儿每次 10～15 mg,年长儿每次 20～30 mg,最大量每次<60 mg,每日 4 次口服。过量可面色苍白、腹泻、呕吐、心动过缓、瞳孔缩小、黏膜分泌物增多、高血压。根据疗效和不良反应调整剂量和服药间隔时间。

2. 糖皮质激素　抑制自身免疫反应,用于儿童期重症肌无力。泼尼松每日 1～2 mg/kg 口服,症状缓解后持续服药 1～2 个月,然后递减剂量,达到能够控制症状的最小剂量,约 0.5 mg/kg,每日或隔日顿服维持 1～1.5 年,总疗程 1.5～2 年。注意骨质疏松、感染等不良反应。对口服疗效不佳或重症患者,可用大剂量甲泼尼龙冲击疗法,每次 15～30 mg/kg,每次最大剂量<1 g,加入 10%葡萄糖液 100 ml 中,每日 1 次维持 1～2 小时静脉滴注,连用 3 日为 1 个疗程。有活动性感染、高血压、胃肠道溃疡、活动性出血者慎用。

3. 大剂量免疫球蛋白　用于难治性患者和重症肌无力危象。每日400 mg/kg 静脉滴注,连用 5 日。

4. 免疫抑制剂　用于对糖皮质激素治疗无效者。可口服环磷酰胺或硫唑嘌呤,均为每日 2～3 mg/kg。

5. 重症肌无力危象治疗　多由于抗胆碱酯酶药量不足所致,可用腾喜龙试验证实。治疗包括:① 保证气道通畅,呼吸困难、急性呼吸衰竭者可应用机械通气;② 立即肌内注射新斯的明,每次 0.04 mg/kg,最大量<1 mg,然后给予溴吡斯的明,剂量同上;③ 氢化可的松每日 5～8 mg/kg 静脉滴注,用 7～10 日,症状好转后改为泼尼松口服,每日 1 mg/kg;④ 常有感染、低钠血症、脱水、酸中毒,给予相应治疗,分别参见有关章节。可应用大剂量免疫球蛋白治疗。

6. 胆碱能危象治疗　由于抗胆碱酯酶药物过量所致。肌无力加重，出现肌束颤动及抗胆碱酯酶药物过量的上述表现。可用腾喜龙试验，如症状加重，则停用抗胆碱酯酶药物，改用糖皮质激素。

（三）其他治疗

1. 血浆置换疗法　对儿童期重症肌无力，药物治疗无效者可应用血浆置换疗法，连续数周。先天性重症肌无力用血浆置换疗法无效。

2. 胸腺切除术　指征：① 全身型儿童期患儿，病程＜1 年；② 合并胸腺瘤、胸腺增生的患儿；③ 难治性眼肌型患儿。手术后应用泼尼松口服 1 年。

3. 放射治疗　适应证同胸腺切除术，有其他原因不适于进行胸腺切除术的年龄较大患者。对胸腺进行深部^{60}钴放射治疗。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察肌力情况、上眼睑和眼外肌运动情况，吞咽、吸吮和呼吸情况。注意抗胆碱酯酶药物过量的表现和糖皮质激素不良反应。

2. 随访与预后　先天性重症肌无力不能自然缓解。新生儿暂时性重症肌无力预后好，多在 5～6 周内自然缓解。儿童期重症肌无力患者，少数在起病后 2～3 年可自然缓解，多数病例迁延数年至数十年，靠药物维持，40％有呼吸功能受累，预后取决于呼吸功能障碍的治疗。眼肌型多在婴幼儿发病，起病后 2 年如无其他肌肉受累，一般不会发展为其他类型。眼肌型如在 10 岁后起病，有慢性疲劳现象，有副神经、腋神经、尺神经的肌电图重复神经刺激异常，称为隐匿性全身型，易于向全身型转化。

【治疗经验与解析】

1. 大多数儿童期重症肌无力患者，应用抗胆碱酯酶药＋糖皮质激素治疗即可，多在治疗 3 个月达到临床完全缓解。糖皮质激素对眼肌型的疗效优于抗胆碱酯酶药。糖皮质激素长期维持 1～2 年，疗效逐渐下降。而糖皮质激素＋胸腺切除术的 1～2 年远期疗效好于糖皮质激素。

2. 初始治疗的难治性病例较少，可应用大剂量免疫球蛋白治疗，多数病例在用药后第 10～50 日病情明显好转，如果好转后又加重，可重复多个疗程，重复应用不会降低疗效。部分患者对抗胆碱酯酶药物不敏感，疗效不佳，可先用其他药物治疗，过一段时间后再用抗胆碱酯酶药物，可获得疗效。泼尼松长期维持口服很重要，长期治疗的复发率明显低于短期治疗的患者。

（吴升华　张永梅）

第十六节　小儿颅内肿瘤

小儿颅内肿瘤（intracranial tumor）是由于脑组织中细胞异常增殖而导致的颅内占位性疾病。成人脑肿瘤大部分为幕上肿瘤，小儿脑肿瘤多为幕下肿瘤，病情

发展快，颅内压增高症状也较重。小儿颅内肿瘤可发生在任何年龄，发病年龄高峰为5～8岁，是发病率仅次于白血病的第二位小儿肿瘤。婴儿以侧脑室和第三脑室肿瘤多见，学龄前期以松果体瘤和颅咽管瘤多见，年长儿以神经胶质瘤和血管母细胞瘤多见。

【诊断标准】

1. 颅内高压症状　有反复发作性头痛和呕吐，不能用中枢神经系统感染来解释。可有视盘水肿、精神行为和意识改变、复视和视力减退，婴儿有头围增大、颅缝分离。

2. 肿瘤局灶症状　如癫痫、共济失调、强迫头位、颈抵抗、锥体束征、下丘脑和垂体功能障碍如性早熟、尿崩症等、视力和视野缺陷、眼球震颤、脑神经受损。

3. 影像学检查　CT和磁共振成像，确定肿瘤部位、大小、囊性或实性。

具有上述第1～3或第1、第3项，排除脑脓肿、脑囊虫病等可确诊为脑肿瘤。

【治疗方案】

（一）一般治疗　患儿必须卧床休息，尽量减少用力屏气的动作，如咳嗽、大声哭喊、用力排便等。对频繁呕吐者暂停饮食，应纠正水电解质平衡紊乱。

（二）手术治疗　一旦确诊应尽可能将肿瘤全部切除，解除脑脊液循环障碍。切除后进行病理学检查。对不能全部切除的肿瘤，应尽量多切除，解除肿瘤对主要功能结构区的压迫，解除脑脊液循环梗阻，为放疗、化疗创造条件。

（三）放射治疗　放疗适用于恶性程度较高或手术不能完全切除及术后复发性肿瘤。对髓母细胞瘤、各种类型胶质瘤、生殖细胞瘤、松果体细胞瘤及垂体腺瘤术后常规放疗，对颅咽管瘤、星形细胞瘤进行放疗可延缓肿瘤复发。对<3岁患儿，应注意放疗对脑组织的不良反应，可引起放射性脑坏死、甲减、生长发育迟缓、智商降低等。1岁以内小儿不宜放射治疗。近来伽玛刀、细胞刀设备的引进，给颅内肿瘤的治疗又添新的有效治疗手段。

（四）药物治疗

1. 脱水治疗　有脑疝前期表现，或在准备手术治疗前呕吐、头痛严重者，应给予甘露醇脱水治疗，参见“病毒性脑炎”一节。

2. 化学治疗　恶性肿瘤手术后、复发的颅内恶性肿瘤可进行化学治疗。常在手术切除后与放射治疗同时进行。对儿童髓母细胞瘤的脊髓内播散患儿，化学治疗作为首选治疗方法。常用药物有顺铂、长春新碱、甲氨蝶啶、替尼泊苷等。化疗给药方式有口服、静脉注射、动脉灌注等。选用能通过血脑屏障的细胞毒药物替尼泊苷介入或静脉注射治疗。近年来采用多元大剂量化学治疗加自体骨髓移植的方法，以减少化学治疗骨髓抑制的不良反应。

3. 免疫治疗　特异性治疗包括应用肿瘤特异抗原、免疫血清、免疫活性细胞、单克隆抗体等。非特异性治疗包括应用卡介苗、短棒状杆菌、干扰素、胸腺素等。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　颅内肿瘤主要是通过外科手术治疗。术前，要多观察颅内高压

的情况，注意头痛、呕吐发作的频率和程度以及发作时间，估计颅内高压的程度，用甘露醇后，观察颅内压降低的效果，同时要密切监测血压、心率、呼吸。还要观察脑神经、肢体瘫痪的进展情况，颈抵抗程度，意识障碍有无逐渐加重等，判断病情发展的严重程度，从而正确选择手术时机。手术后的化疗或放疗过程中，应观察继续治疗的效果和不良反应，并随时作出相应的处理。

2. 随访与预后　经手术治疗以及术后放疗、化疗后，随访有无癫痫、肿瘤复发等，如治疗后症状、病灶消失，5 年内不复发者为临床治愈。小儿颅内肿瘤的预后较成人差，主要因为小儿颅内肿瘤恶性者多及良性肿瘤位置深在险要而切除困难。不同类型肿瘤术后生存期不同，患儿生存期长短取决于下列因素：① 手术切除程度。② 肿瘤的组织类型，小脑星形细胞瘤预后最好，脑干胶质瘤（如髓母细胞瘤）恶性程度高，预后较差。③ 患者是否完成术后放疗或化疗。④ 肿瘤的部位及大小，脑干、间脑处肿瘤不易完全切除，预后较差。⑤ 是否有复发和神经系统内外的种植或转移。

【治疗经验与解析】　颅内肿瘤手术切除或放射及化学治疗使病灶消失，这些患儿可存在因手术、放射或化学治疗中造成脑组织不可逆损害的临床症状和体征，可应用神经营养药物治疗。

（唐洪丽　吴升华）

第十七节　神经母细胞瘤

神经母细胞瘤（neuroblastoma）是一组起源于胚胎性交感神经细胞的恶性肿瘤。该肿瘤可发生于交感神经链生长的任何部位，腹部约占 80%，其中多发生自肾上腺，其次为盆腔、胸、颈等处的交感神经节。该病发病率仅次于白血病及脑肿瘤，居小儿恶性肿瘤第 3 位。多见于婴幼儿，10 岁后少见。

【诊断标准】　主要引自 1996 年全国儿童恶性肿瘤及白细胞会议《神经母细胞瘤诊疗建议》。

（一）诊断依据

1. 临床表现　5 岁以下小儿腹部发现无痛性肿块，或不明原因骨痛、头部肿块或有颅骨缺损，眼球突出、眶周出血、霍纳（Horner）征、呼吸困难、脊髓压迫等症状。可有高血压、发热、腹痛、贫血、多汗、脉速、腹泻、消瘦等。骨髓涂片可发现有典型菊花团状排列的瘤细胞。

2. 确诊指标　① 光镜下病理学检查确诊为神经母细胞瘤。② 尿、血浆中儿茶酚胺或其代谢产物升高，并且至少检测 2 次。包括多巴胺、高香草酸（HVA）、香草扁桃酸（VMA），升高标准是大于相应年龄正常值 3 标准差，尿液数值须除以肌酐值。③ 骨髓针吸或环钻活检均获得确定的肿瘤细胞（瘤体或免疫细胞学阳性的细胞簇）。

具有上述确诊指标第①、②或第②、③项，伴或不伴临床表现，可确诊本病。

（二）分期判断

1. Ⅰ期　肿瘤局限于原发器官，可完整切除，同侧或对侧淋巴结无转移。

2. Ⅱ期　肿瘤浸润超过原发器官，但未超过中线，可有同侧淋巴结转移。①Ⅱa期：未能完整切除的单侧肿瘤，同侧淋巴结无转移；②Ⅱb期：完整或不能完整切除的单侧肿瘤，有同侧淋巴结转移，无对侧淋巴结转移。

3. Ⅲ期　单侧肿瘤超过中线，有或无同侧淋巴结转移；或虽未超过中线，但有对侧淋巴结转移；或中线肿瘤向双侧淋巴结转移。

4. Ⅳ期　出现远处转移，如骨骼、骨髓、肝、软组织或淋巴结等。Ⅳs期指局限性肿瘤限于Ⅰ或Ⅱ期，但有皮肤、肝或骨髓转移（瘤细胞少于有核细胞的10%），年龄＜1岁。

（三）预后不良因素判定

1. 年龄＞18个月。

2. 疾病分期为Ⅲ、Ⅳ期。

3. Shimada病理分类为预后不良型。

4. 血清铁蛋白＞150 mg/L。

5. 血清乳酸脱氢酶＞1 500 IU/L。

6. 第1对染色体短臂（1p）有缺失。

7. 瘤细胞DNA指数＝1或为二倍体、近二倍体、四倍体。

8. 瘤细胞N-myc拷贝数＞10倍。

9. 血清神经元烯醇酶（NSE）＞100 μg/L。

【治疗方案】

（一）一般治疗　加强营养，支持治疗。有高血压、局部疼痛、消化道症状、排尿排便障碍等可对症处理。有巨大腹部包块而胃肠功能低下者，可给予胃肠道外营养。有重度贫血、血小板减少可输血或血小板。有肝功能低下致凝血障碍，可输新鲜冰冻血浆。

（二）分期治疗　主要引自1996年全国儿童恶性肿瘤及白细胞会议《神经母细胞瘤诊疗建议》。

1. Ⅰ期　完整切除，随访。

2. Ⅱ期无上述预后不良因素者

(1) 肿瘤完整切除者，术后两药联合化疗12个月。一线化疗方案为环磷酰胺＋多柔比星（阿霉素），环磷酰胺每日150 mg/m^2静脉滴注，连用7日；多柔比星35 mg/m^2在第8日静脉滴注。每3周重复1个疗程，约5个疗程。二线化疗方案为顺铂＋依托泊苷，顺铂60～90 mg/m^2，在第1日静脉滴注，依托泊苷160 mg/m^2，在第3日静脉滴注。每3周重复1个疗程，约5个疗程。

(2) 肿瘤未完整切除者，术后按Ⅲ期术后残余瘤灶处理，但原则上不做放疗。

有脊髓压迫者，术后可进行放疗。

3. Ⅲ期与有预后不良因素的Ⅱ期

(1) 判断肿瘤可切除：① 肿瘤完整切除，术后于手术瘤床部位放疗(15～30 Gy)，再多药联合化疗 12 个月。② 肿瘤部分切除，术后残余肿瘤部位放疗(15～30 Gy)及联合化疗。化疗有效者(B 超、CT 证实肿瘤完全消失，VMA、HVA、神经元烯醇酶、铁蛋白、乳酸脱氢酶均正常)，在肿瘤完全消失后维持化疗 18 个月。术后放疗与化疗 3～6 个月后仍有肿瘤残留者，应做第 2 次手术，完整切除肿瘤，并做区域淋巴结清扫，术后联合化疗 18～24 个月。如术后放疗与化疗后肿瘤消失，但 CT 及 B 超发现有区域淋巴结肿大，或 VMA、HVA、神经元烯醇酶、铁蛋白、乳酸脱氢酶仍升高，应进行第 2 次探查手术，切除可能残留的肿瘤，并做区域淋巴结清扫，术后联合化疗 18～24 个月。

(2) 判断肿瘤不能切除：① 肿瘤性质可确诊者，术前化疗，延期手术，术后放疗与化疗同Ⅳ期。② 肿瘤性质不能确诊者，先做肿瘤活检或部分切除进行病理检查，术后治疗同Ⅲ期术后肿瘤残余者，放疗与化疗后均应进行第 2 次手术及术后维持化疗。

4. Ⅳ期　确诊后先进行术前多药联合化疗。

(1) 化疗 3～6 个月后肿瘤明显缩小、转移灶消失，即行延期手术切除肿瘤。术后放疗与巩固维持化疗 2 年，有条件者给予自体骨髓或外周血造血干细胞移植治疗。

(2) 化疗 3～6 个月后肿瘤缩小不明显，可改换化疗方案或加用放疗。如仍无疗效或病情进展可选用强化疗方案，再延期手术切除肿瘤，术后巩固维持化疗 2 年，有条件者给予造血干细胞移植治疗。

5. ＜1 岁的Ⅲ、Ⅳ期化疗方案　诱导化疗用上述的环磷酰胺＋多柔比星方案，或换用上述的顺铂＋依托泊苷方案，但顺铂用量为 3 mg/kg。然后手术切除肿瘤，术后维持化疗 18 个月。

6. ＞1 岁的Ⅲ、Ⅳ期多药联合化疗方案

(1) 术前诱导化疗：

• OPEC 方案：环磷酰胺 800 mg/m^2，在第 1 日静脉滴注；长春新碱 1.5 mg/m^2，在第 1 日静脉滴注；顺铂 90 mg/m^2(或 3 mg/kg)，在第 2 日静脉滴注；依托泊苷或替尼泊苷 150 mg/m^2，在第 4 日静脉滴注。每 3 周重复 1 个疗程，用 6～10 个疗程。适用于多数延期或二期手术前诱导化疗。如将依托泊苷或替尼泊苷换成多柔比星 35 mg/m^2，则为 OPAC 方案。

• PECA 方案：顺铂 90 mg/m^2，在第 1 日静脉滴注；依托泊苷或替尼泊苷 100 mg/m^2，在第 3 日静脉滴注；环磷酰胺每日 150 mg/m^2，在第 7～13 日静脉滴注或口服；多柔比星 35 mg/m^2，在第 14 日静脉滴注。每 3～4 周重复 1 个疗程，用 5 个疗程。适用于进展性病例。

• CPA－CE－PE 交替方案：在第 1、3、5 个疗程中，环磷酰胺每日 150 mg/m^2，

在第 1～7 日静脉滴注或口服；依托泊苷或替尼泊苷 150 mg/m^2，在第 8、9、10 日静脉滴注；多柔比星 35 mg/m^2，在第 10 日静脉滴注。在第 2、6 个疗程中，环磷酰胺每日 150 mg/m^2，在第 1～7 日静脉滴注或口服；依托泊苷或替尼泊苷 150 mg/m^2，在第 8、9、10 日静脉滴注。在第 4 个疗程中，顺铂 90 mg/m^2，在第 1 日静脉滴注；依托泊苷或替尼泊苷每日 150 mg/m^2，在第 3～5 日静脉滴注。

• CDV－CiE 持续静脉滴注方案：用于Ⅳ期并且 Shimada 分类为组织结构不良型。① CDV 方案：开通 3 条静脉通道，经第 1 通道给予水化碱化，每日给予 3 000 ml/m^2 液体（糖：盐：碳酸氢钠＝10：2：1）2 小时后，应用环磷酰胺每次 2.1 g/m^2，在第 1、2 日静脉滴注，每次滴 6 小时，然后继续水化碱化；美司那每次 420 mg/m^2，共 4 次，每 6 小时 1 次静脉滴注，首次在环磷酰胺前应用。经第 2 通道，应用柔红霉素每次 25 mg/m^2，在第 1、2、3 日避光静脉滴注，每次滴 72 小时；经第 3 通道给予长春新碱，每次 0.67 mg/m^2，在第 1、2、3 日静脉滴注，每次滴 72 小时。② CiE方案：经第 1 通道给予水化碱化液体 24 小时；经第 2 通道给予依托泊苷 200 mg/m^2，在第 1、2、3 日静脉滴注，每次滴 4 小时。继续给予顺铂 50 mg/m^2，在第 1、2、3、4 日静脉滴注，每次滴 2 小时，再接甘露醇每小时 7 g/m^2 静脉滴注 6 小时。开始用药 28 日后可进行下个疗程治疗方案。在第 1、2、4 个疗程用 CDV 方案，第 3、5 个疗程用 CiE 方案。持续静脉滴注可提高细胞内药物的吸收，降低血浆中药物浓度，增加疗效，减少不良反应。

（2）术后巩固化疗：一般情况下可于术后第 8～28 日分次对瘤床部位放疗。放疗期间用环磷酰胺每日 150 mg/m^2，在第 8～14 日口服；依托泊苷每日 120～150 mg/m^2，在第 15～17 日静脉滴注。如达到完全缓解，则开始维持化疗。如未达到完全缓解，再重复有效诱导方案直到完全缓解。

（3）维持化疗：① 从以下 3 组药物中选用 2 组，隔 3 周交替为 1 个疗程。第 1 组为环磷酰胺＋多柔比星，环磷酰胺每日150 mg/m^2，在第 1～7 日口服；多柔比星 35 mg/m^2，在第 8 日静脉滴注。第 2 组为顺铂＋依托泊苷或替尼泊苷，顺铂 90 mg/m^2，在第 1 日静脉滴注；依托泊苷或替尼泊苷每日 150 mg/m^2，在第 3～5 日静脉滴注。第 3 组为环磷酰胺＋依托泊苷或长春新碱，环磷酰胺每日 150 mg/m^2，在第 1～7 日口服；依托泊苷每日 100～150 mg/m^2，在第 1～3 日静脉滴注，如用长春新碱，则每日1.5 mg/m^2，在第 1、7 日静脉滴注。术后第 1 个半年用第 1、2 组交替 3 个疗程，此后根据多柔比星累积量、心肾功能及听力等选用 2 组交替。对完全缓解者术后第 2 个半年每 8 周左右 1 个疗程，直到完全缓解后 2 年。② 术后半年用原有效方案维持化疗，此后同①。

（4）诱导分化：停用全身强化疗后，用 ATRA＋IFN＋VP＋VP16 方案。全反式维 A 酸每日 30 mg/m^2，分 3 次口服，服 3 周停 1 周；干扰素 α－2b 每次 100 万 U/m^2，隔日 1 次肌内注射。在全反式维 A 酸停药的 1 周中，用长春新碱 1.5 mg/m^2，在第 1 日静脉滴注；依托泊苷每日 100 mg/m^2，在第 1～3 日静脉滴注；泼尼松每日 1.5 mg/kg，在第 1～7 日口服。反复用此方案 12 个月。

7. Ⅳs期

（1）肝转移者：术前两药化疗3～6个月，效果不佳者可加用小剂量肝区放疗，每日150 cGy共3日。3～6个月后进行延期手术，切除原发瘤与肝转移灶。术后一般不需化疗，如镜下有肿瘤残留灶或VMA、HVA、神经元烯醇酶等升高，则化疗6～12个月。

（2）其他Ⅳs期：如N－myc>10倍，按>1岁Ⅳ期治疗。全身情况好、判断肿瘤可切除者，完整切除肿瘤后两药化疗6～12个月。全身情况差或肿瘤切除有困难者，术前化疗3～6个月，再延期手术切除肿瘤，术后两药化疗6～12个月。肿瘤自发钙化，VMA、HVA、神经元烯醇酶、铁蛋白、乳酸脱氢酶正常，可不手术，仅给予支持治疗、对症处理，定期随访。

（3）化疗方案：Ⅳs期不用多药联合化疗，以两药化疗为宜，剂量为常规量的50%～70%。例如：① 环磷酰胺20 mg/m^2，每3周用1～2次静脉滴注；长春新碱1.0 mg/m^2，每周1次静脉滴注。每3～4周为1个疗程，休息1～2周。② <2个月婴儿肿瘤进展迅速或有巨腹压迫症，用环磷酰胺每日5 mg/m^2口服5日，间歇2周可重复1次。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察体温、精神状况、血压、食欲等。注意原有的消化道症状、骨痛、腹痛、包块大小、多汗等有无改善，复查血常规、骨髓检查、B超、CT、尿VMA、HVA、血神经元烯醇酶、铁蛋白、乳酸脱氢酶等。

2. 疗效的国际标准

（1）完全缓解（CR）：原发部位无肿瘤灶，胸、腹、肝、骨、骨髓、淋巴结无肿瘤转移灶。尿VMA与HVA正常。

（2）极好的部分缓解（VGPR）：原发肿瘤缩小90%以上，但<100%，除骨骼外其他部位无肿瘤转移灶，无新的骨骼病灶。尿VMA与HVA下降>90%。

（3）部分缓解（PR）：原发肿瘤缩小50%～90%，无新的肿瘤转移灶，原转移灶缩小50%～90%，骨髓检查0～1个瘤细胞，无新的骨骼病灶。

（4）混合反应（MR）：原发肿瘤缩小50%以上，无新的原发肿瘤。肿瘤转移灶缩小50%以上，病灶增大<25%。

（5）无反应（NR）：无新的原发肿瘤。肿瘤转移灶缩小<50%，病灶增大<25%。

（6）进行性进展（PD）：有新的原发肿瘤。肿瘤转移灶病灶增大>25%，骨髓又出现瘤细胞。

3. 预后　预后不良的患儿主要是伴有不良生物学特征（N－myc扩增和1p缺失）的任何分期，以及年龄>18个月的所有Ⅳ期患儿。预后良好的患儿是不伴有不良生物学特征的非Ⅳ期和年龄<18个月的所有期患儿。

【治疗经验与解析】

1. 近来研究认为，对于预后良好的患者可减弱治疗的强度，具体包括：① 对

无症状、无 N－myc 扩增的Ⅳs 期仅作密切观察或低强度治疗；② 极好的部分缓解(VGPR)可以作为治疗终点。对于预后不良的患者需采取更为积极和综合的治疗，具体包括：① 局部放疗可减少局部复发率；② 化疗结束后应用全顺维 A 酸，每日 160 mg/m^2，每个月应用 14 日共 6 个月，可改善Ⅲ、Ⅳ期患儿的 4 年无病生存率；③ 在自身造血干细胞移植的支持下，进行超剂量化疗；④ 抗 GD2 抗体靶向治疗；⑤ 增加化疗强度并应用新药如拓扑替康等。

2. 一般而言，1 个疗程化疗后应在中性粒细胞$>1\times10^9$/L，血小板$>100\times10^9$/L后，停用粒细胞集落刺激因子$>$48 小时，肝肾功能正常，才可开始进行下一个疗程或交替方案。化疗期间应口服复方新诺明预防卡氏肺囊虫肺炎。如中性粒细胞$<1\times10^9$/L 可应用粒细胞集落刺激因子每日 5 μg/kg 皮下注射，直到中性粒细胞$>1\times10^9$/L。在中性粒细胞$<1\times10^9$/L 或发热时，应预防性应用抗生素。如血色素$<$60 g/L，血小板$<20\times10^{12}$/L，可给予成分输血。化疗中可应用果糖二磷酸钠、腺苷蛋氨酸等保护心、肝、肾功能。对难治性或复发的患者，有效的化疗药物有卡铂、托普替康、伊立替康。应用肿瘤疫苗、细胞因子、基因疗法、血管形成抑制因子等治疗正在研究之中。

3. 多柔比星、柔红霉素有心脏毒性，用药前及应用过程中应定期监测心电图等，正常者方可应用。多柔比星累积剂量不宜超过 300 mg/m^2。柔红霉素累积剂量不宜超过 360 mg/m^2。

4. 应用大剂量顺铂时，可有消化道反应、肾功能损害、耳鸣等不良反应，治疗前及应用过程中应测定肝肾功能、血电解质、钙、镁、听力，基本正常者方可应用。顺铂需溶于生理盐水或 5％葡萄糖盐水中静脉滴注 3～4 小时。用药前 2～12 小时内及用药后 24 小时至 3 日内，须水化利尿治疗，用 1/2 张糖盐水每小时 100～120 ml/m^2 静脉滴注，含氯化钾 20 mmol/L。用顺铂前后用适量甘露醇、呋塞米利尿，同时用止吐剂。用药过程中需监测尿量、体重、尿常规，注意有无超负荷表现或肾功能损害。

（吴升华　董　玲）

第十八节　注意缺陷多动障碍

注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder)又称为儿童多动综合征，是指智力基本正常的小儿，发生与年龄不相称的注意力不集中、不分场合的过度活动、情绪冲动并伴有认知障碍与学习困难的一组症候群。本病大多在学龄前起病，男性多见，男女比约为 4∶1 至 6∶1。本病病因不清，与遗传因素、环境因素、脑组织儿茶酚胺代谢、多巴胺受体异常有关。

【诊断标准】　引自 2011 年美国儿科学会《儿童青少年注意缺陷多动障碍诊断、评估和治疗临床实用指南》和 2006 年中华医学会儿科学分会神经学组《儿童注意缺陷多动障碍诊疗建议》。

（一）诊断标准

1. 症状学标准

（1）注意缺陷症状：符合下述症状≥6 条，持续≥6 个月，达到适应不良的程度，并与发育水平不相称。① 在学习、工作或其他活动中，常常不注意细节，容易出现粗心所致的错误。② 在学习或游戏活动时，常常难以保持注意力。③ 注意力不集中（说话时常常心不在焉，似听非听）。④ 往往不能按照指示完成作业、日常家务或工作（不是由于对抗行为或未能理解所致）。⑤ 经常难以完成有条理、有顺序的任务或其他活动。⑥ 不喜欢、不愿意从事那些需要精力持久的事情（如做作业或家务），常常设法逃避。⑦ 常常丢失学习、活动所必需的东西（如玩具、课本、铅笔、书或用具等）。⑧ 很容易受外界刺激而分心。⑨ 在日常生活中常常丢三落四。

（2）多动、冲动症状：符合下述症状≥6 项，持续≥6 个月，达到适应不良的程度，并与发育水平不相称。① 常常手脚动个不停，或在座位上扭来扭去。② 在教室或其他要求坐好的场合，常常擅自离开座位。③ 常常在不适当的场合过分地奔来奔去或爬上爬下（在青少年或成人可能只有坐立不安的主观感受）。④ 往往不能安静地游戏或参加业余活动。⑤ 常常一刻不停地活动，好像有个发动机在驱动他。⑥ 常常话多。⑦ 常常别人问话未完即抢着回答。⑧ 在活动中常常不能耐心地排队等待轮换上场。⑨ 常常打断或干扰他人（如别人讲话时插话或干扰其他儿童游戏）。

2. 起病与病程　在 7 岁或 7 岁前出现症状，至少持续 6 个月。

3. 场合　某些症状造成的损害至少在两种场合（例如学校和家里）出现。

4. 严重程度标准　在社交、学业或成年后职业功能上，具有明显的临床损害证据。

5. 必须排除以下疾患　精神发育迟滞、广泛性发育障碍、儿童精神分裂症、躁狂发作和双相障碍、焦虑障碍、特殊性学习技能发育障碍、各种器质性疾患（如甲亢）和各种药物的不良反应所导致的多动症状等。

诊断儿童注意缺陷多动障碍必须符合以上 5 项标准。

（二）分型诊断

1. 注意缺陷型　在上述注意缺陷症状的 9 项症状中至少符合 6 项。

2. 多动、冲动型　在上述多动、冲动症状的 9 项症状中至少符合 6 项。

3. 混合型　同时符合注意缺陷型和多动、冲动型的诊断标准（各型均需至少符合 6 项）。

（三）病情分度诊断

1. 轻度　有上述注意缺陷症状 6～7 项或多动、冲动症状 6～7 项，仅有微小的或没有学校、家庭或伙伴关系方面的社会功能损害。

2. 中度　有上述注意缺陷症状 8 项或多动、冲动症状 8 项，有一定的学校、家

庭或伙伴关系方面的社会功能损害。

3. 重度　有上述注意缺陷症状 9 项或多动、冲动症状 9 项，有明显而广泛的学校、家庭或伙伴关系方面的社会功能损害。

【治疗方案】　部分引自 2006 年中华医学会儿科学分会神经学组《儿童注意缺陷多动障碍诊疗建议》和郑毅的《儿童注意缺陷多动障碍防治指南》。

（一）一般治疗　针对患儿的不同发育时期，采用多学科、长期、多模式个体化的综合治疗，以改善临床症状，帮助患儿增强自信心，提高学习能力和社会适应能力。6 岁以下儿童以行为治疗为主，尽量不用药物治疗。减少对患儿的不良刺激，提高患儿自信心。

（二）药物治疗

1. 治疗原则　① 考虑患儿的既往治疗情况和目前身体状况，确定药物的使用顺序。② 根据个体化原则，从小剂量开始，逐渐调整，达到最佳剂量并维持治疗。③ 在治疗过程中，采用恰当的方法对药物的疗效进行评估。④ 注意可能出现的不良反应。

2. 盐酸哌甲酯 为治疗本病首选药，是中枢兴奋药。适用于＞6 岁儿童，6 岁以下儿童禁用。哌甲酯分为短效（速释型）、长效（缓释型和控释型）2 种制剂。

（1）利他林：是哌甲酯速释片，6～17 岁儿童和青少年，从每次 5 mg，每日 1～2 次开始（通常早晨 7 点左右和中午），每周逐渐增加 5～10 mg 至疗效不再增加且无明显不良反应为止。每日最大剂量≤60 mg。常用最适剂量在每次 0.3～0.7 mg/kg之间，每日 2～3 次，每日总剂量范围 0.6～2.1 mg/kg。高剂量（每次 0.6 mg/kg）可改善认知行为与注意力，低剂量（每次 0.3 mg/kg）可改善行为、社交技能及控制冲动。服药后 30～60 分钟起效，高峰时间持续 1 小时，有效作用维持 4～6 小时。

（2）专注达（Concerta）：是哌甲酯控释剂型，1 次口服作用维持＞12 小时，较利他林有更好的依从性，疗效更持久稳定。起始剂量从每日 18 mg，每日 1 次开始。每周调整剂量 1 次，每日最大剂量 54 mg。

哌甲酯常见不良反应为食欲下降、头痛、腹痛、失眠、焦虑、皮疹等。一般症状较轻，多在 1～2 周后减轻或消失。中枢兴奋剂有加重抽动症状及引发抽搐的可能，因此伴有 Tourette 综合征、焦虑症、抽动及癫痫的患儿应慎用。禁用于神经分裂症、甲亢、心律不齐、青光眼。

3. 托莫西汀（择思达）　非中枢兴奋型药物，是选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂，也是本病推荐使用的主要药物，适用于＞6 岁儿童。有 10 mg、25 mg、40 mg 的 3 种剂型。体重＜70 kg 儿童，每日初始剂量为 0.5 mg/kg，3 日后可增加至每日 1.2 mg/kg，每日最大量≤1.4 mg/kg，或总量≤100 mg，每日早晨 1 次服用或分早、晚 2 次服用。体重＞70 kg 者，每日初始剂量为 40 mg，3 日后可增加至每日 80 mg，每日 1 次服用或分早、晚 2 次服用，每日总量≤100 mg。停药时不必逐渐

减量。其疗效与哌甲酯相当，不良反应主要为食欲减退、恶心、呕吐、嗜睡等。可用于合并抽动者。服用时注意肝功能变化。

4. 苯丙胺　为中枢兴奋药，作用与麻黄碱相似。适用于>6 岁儿童。每日 0.15～0.3 mg/kg，分 2 次口服。

5. 丙咪嗪（米帕明）　为三环类抗抑郁药。用于对中枢兴奋药无效的>6 岁患儿，与中枢兴奋药合用有协同作用。用于>6 岁患儿，开始用每日 1～1.5 mg/kg，分 2 次口服，每 3～4 日增加剂量，达到每日 2.5～3.5 mg/kg，分 2 次口服。每日最大剂量，<12 岁为 50 mg，>12 岁为 75 mg。可用于合并 Tourette 综合征、焦虑症患者。不良反应为血压升高、神经过敏、出汗、视力模糊、焦虑、呕吐等，过量可导致心律失常、惊厥、眩晕、死亡等。由于不良反应较大，应慎用。应用时应监测心电图和血药浓度。

6. 氯丙咪嗪（氯米帕明）　为三环类抗抑郁药。用于中枢兴奋药治疗无效的>6 岁患儿。7 岁以下每日 5～10 mg，7 岁以上每日 10～20 mg，分 2 次口服。不良反应与丙咪嗪相似。

7. 阿米替林　为三环类抗抑郁药，不良反应比丙咪嗪少而轻。用于中枢兴奋药治疗无效的>6 岁患儿。每日 1 次开始服 10～25 mg，逐渐加量，10 岁前每日最大剂量为 25 mg，10 岁后为 50 mg。

8. α_2受体激动剂　包括可乐定、胍法辛(guanfacine)、胍法辛缓释片。适用于>6 岁儿童。可乐定每日 3～5 μg/kg，分 2 次口服，可于 2～4 周内逐渐增加剂量，服用 6 周进行疗效评估。不良反应有嗜睡、沮丧、体位性低血压、心律不齐。治疗期间要定期复查血压、心电图、心率。禁用于心律不齐、抑郁症、肾衰竭。

9. 奥氮平　商品名悉敏、再普乐，是抗精神病药。用于对中枢兴奋药或抗抑郁药治疗无效的>6 岁患儿。每日 2.5～7.5 mg，每晚 1 次口服。疗效与利他林相似，维持时间长于利他林，对合并抽动症有效。不良反应包括嗜睡、食欲增加、体重增加、直立性低血压、水肿、肝功能损害等。禁用于癫痫、青光眼、低血压、肝功能异常的患者。

（三）非药物治疗

1. 行为治疗　可主要采用阳性强化法、塑造法、处罚法、消退法、隔离法、矫枉过正法等具体方法。行为治疗包括认知行为治疗、自我管理训练、社交技能训练、躯体运动训练（感觉统合训练）、家庭治疗、父母调理训练等。父母应参加父母管理班培训，学习有效、正确的行为矫正方法。

2. 定量脑电图生物反馈疗法　长期疗效满意，治疗 2 个疗程后可逐渐停用上述药物治疗。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　观察患儿多动是否改善，学习成绩是否上升，注意力是否集中，情绪是否稳定，冲动任性有无减少等。应用 Swanson 儿童行为量表第 4 版进行疗

效评估，每个条目≤1分为基本正常，平均分≤1分为正常。服用药物者，观察有无药物不良反应。上述药物不良反应有食欲下降、失眠、头痛、胃痛、易怒等，一般在治疗第4周消失。长期用药偶可引起生长缓慢。如在寒假、暑假停用，可避免生长缓慢。

2. 随访　大多数患儿在服用哌甲酯后学习和生活能力有所提高。骤然停药会有症状反跳。有的患儿至少年期仍有冲动行为及学习问题，约1/3患儿至成年后仍有不同程度的症状，如多动症残留症状、反社会人格障碍、乙醇依赖、癔症、焦虑症等。

【治疗经验与解析】

1. 2011年美国儿科学会《儿童青少年注意缺陷多动障碍诊断、评估和治疗临床实用指南》，推荐根据患儿年龄应用不同的治疗方法。① 学龄前儿童(4～5岁)：行为治疗为首选的一线治疗方法。若行为治疗无效并且疾病对患儿日常功能造成持续的中至重度影响，可给予哌甲酯口服。② 学龄期儿童(>5～11岁)：药物治疗加行为治疗(包括课程安排、学校环境与配置)。药物包括中枢神经兴奋剂、托莫西汀、胍法辛缓释片、可乐定缓释片。③ 青少年(>11～18岁)：药物治疗加行为治疗。上述药物治疗的剂量应个体化，以达到最大疗效和最小不良反应。行为治疗也可减少药物治疗的剂量。

2. 目前治疗本病的常用药物是哌甲酯和托莫西汀，后者治疗1年的疗效优于前者。这2种药为第一线药物。匹莫林因有增加急性肝衰竭的风险，已不再推荐使用。第二线药物为抗抑郁剂，如三环类抗抑郁剂、安非他酮(丁氨苯丙酮)等。第三线药物是α_2受体激动剂，如可乐定、胍法辛。最后一线则是抗精神病药物，如文拉法辛、奥氮平等。第二线以上的药物应用范围远不如哌甲酯和托莫西汀应用广泛，多在这两种药物无效、禁忌使用或有其他共病(抽动症、焦虑症等)时考虑使用，部分药物在儿童中应用的安全性还有待证实。阿托西汀是选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂，在治疗本病中有良好的安全性、有效性和可耐受性，与中枢性兴奋剂合用无不良反应，对难治性注意缺陷多动障碍也有较好疗效，近来有人认为可作为一线药物。

第十九节　Tourette综合征

Tourette综合征(Tourette syndrome)又称抽动秽语综合征、多发性抽动症等，是遗传因素、神经递质、神经免疫因素、围生期与环境因素等有关因素相互作用而导致的，起病于儿童的以运动性抽动伴发声性抽动为特征的慢性神经精神障碍性疾病。本病在儿童青少年中的患病率为0.1%～0.6%，男女之比为(3～4)∶1。本病患儿智力正常，可伴有诸多行为问题，如注意缺陷多动障碍、强迫障碍、焦虑症、抑郁症、自伤行为、睡眠障碍、学习困难和情绪障碍等。

【诊断标准】

（一）诊断依据　引自国际疾病分类第十版（ICD－10）诊断标准。

1. 起病于21岁以前，大多数发生在2～15岁之间。

2. 有复发性、不自主、重复的、快速的、无目的的抽动，影响多组肌肉。

3. 多种抽动和一种或多种发声抽动同时出现于某些时候，但并不一定必须同时存在。

4. 能受意识控制数分钟至数小时。

5. 症状的强度在数周和数月内有变化。

6. 抽动1日发作多次，几乎日日如此，病程超过1年以上，且在同一年之中症状缓解不超过2个月以上。

7. 排除小舞蹈症、肝豆状核变性、癫痫肌阵挛发作、药源性不自主运动及其他锥体外系病变。

具备上述七项可诊断为本病。

（二）分度诊断

1. 轻度　应用耶鲁综合抽动严重程度量表进行评分，总分<25分。

2. 中度　应用耶鲁综合抽动严重程度量表进行评分，总分25～50分。

3. 重度　应用耶鲁综合抽动严重程度量表进行评分，总分>50分。

【治疗方案】

（一）一般治疗　合理安排患儿的日常作息时间和活动内容，避免过度紧张和疲劳，开展韵律性体育活动锻炼。减轻孩子的心理压力，改变教育孩子的方式，让孩子心理宽松下来，多数患儿不用药物治疗而能自愈。

（二）心理行为治疗　包括行为疗法、支持性心理治疗（咨询）、家庭治疗、感觉统合训练等。行为治疗的具体方法包括习惯反向训练、自我监督法、肌肉放松练习、生物反馈法等。

（三）药物治疗

1. 治疗药物选择　病情较重且持续时间较长者，必须依靠药物治疗，以减轻症状，不再产生进一步的心理社会功能障碍。用药需从小剂量开始，然后缓慢上调剂量至疗效最佳而不良反应最小为止。药物治疗包括针对抽动症状的治疗和针对伴发障碍或症状的治疗。

（1）对抽动症状的药物治疗：又分为两类药物：① 第一类为非精神抑制药物，用于治疗轻度抽动，如可乐定、胍法辛、巴氯芬、肌苷，以及抗癫痫药如氯硝西泮、丙戊酸钠、托吡酯等；② 第二类为精神抑制药物，用于治疗严重抽动，其中，典型的精神抑制药物有氟哌啶醇、泰必利、舒必利、匹莫齐特、氟奋乃静等，非典型的精神抑制药物有利培酮、奥氮平、阿立哌唑、奎的平等。

（2）对伴发障碍或症状的治疗：① 对于伴发注意缺陷多动障碍者，可应用可乐定、胍法辛、抗抑郁药等；② 对于伴发强迫症状者，可应用氯丙咪嗪、舍曲林、氯



伏沙明、氟西汀等；③ 伴发对立违抗性障碍或品行障碍应用氟哌啶醇＋氯丙咪嗪、氟哌啶醇或匹莫齐特＋氟西汀或氟伏沙明、氟苯草胺、碳酸锂、氯硝西泮等；④ 伴发自伤行为应用氟西汀、纳洛酮或纳曲酮。

2. 具体药物

(1) 氟哌啶醇：用于3岁以上患儿。每日0.05～0.075 mg/kg，分2～3次口服。从小剂量开始，每日0.25～0.5 mg，每周可加量1次，每次加每日0.5 mg，直至症状消失，一般每日总量为1.5～12 mg。有效血药浓度为2 ng/ml，如超过6 ng/ml可出现不良反应，如嗜睡、乏力、头昏、便秘、心动过速、排尿困难，以及锥体外系表现如急性肌张力障碍、震颤，可并用抗震颤麻痹药，如苯海索，开始为每日1～2 mg，可逐加至每日5～10 mg，分3～4次服用，每日最大量<20 mg。

(2) 匹莫齐特(哌迷清，哌咪清)：疗效与氟哌啶醇相似。适用于>6岁儿童。开始剂量为每日0.5～1 mg，每日早晨口服1次，少量增加至每日0.2 mg/kg。每日总量为0.5～9 mg。在镇静和锥体外系表现的不良反应少于氟哌啶醇，心脏不良反应多于氟哌啶醇，可引起心电图ST－T改变、Q－T间期延长的心率缓慢，须定期检查心电图。

(3) 可乐定：抗高血压药。适用于>6岁儿童。起效慢，服药4～6周才见效。口服起始量为每日早晨0.025～0.05 mg口服1次，每周加量1次，每次加0.025～0.05 mg，先在中午加，然后在下午放学后加，逐渐增加至最小有效剂量。以后每日分3～4次口服，每日总量一般为0.15～0.25 mg，>3 mg易出现不良反应，如易激惹、口干、一过性低血压、头昏、失眠、心电图P－R间期延长等。服药期间需定期检查心电图、血压。

(4) 胍法辛(氯苯乙胍)：与可乐定同类，适用于>6岁儿童。起始剂量每日0.5 mg，分2～3次口服，每3～4日加量1次，每日总量0.5～3 mg。不良反应有轻度镇静、疲劳、头痛，镇静和降压作用比可乐定轻。

(5) 泰必利：用于>6岁患儿。每次50～100 mg，每日2次。不良反应有头昏、乏力、嗜睡、恶心、呕吐。

(6) 舒必利：用于>6岁患儿。开始剂量为每日100 mg，分为早晨和中午2次口服，逐渐增至每日200～600 mg。不良反应较轻，包括失眠、多梦、体重增加、乏力、心电图改变等。

(7) 利培酮(维思通)：可用于可乐定或氟哌啶醇治疗无效或不能耐受其不良反应的>6岁患儿。开始剂量每日0.25～0.5 mg，每晚服药1次，每5日加量1次，<10岁患儿每日最大剂量<1 mg，10～12岁<2 mg，>13岁<4 mg。不良反应有头晕、头痛、体重增加、乏力、失眠、抑郁、焦虑、肌张力障碍、锥体外系反应。

(8) 氟奋乃静：用于>6岁患儿。起始剂量每次2 mg，每日1～2次。逐渐递增，日服总量可达20 mg。不良反应为锥体外系反应、口干、便秘、视物模糊等。

(9) 氟西汀：用于7岁以上患儿。每日10 mg，分1～2次口服，2周后逐渐加量，可至每日40 mg。作用与三环类抗抑郁剂相似，不良反应比三环类抗抑郁剂

轻，可有恶心、食欲减退、消化不良、皮疹、焦虑、口干、震颤、嗜睡、头痛、失眠等。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察运动性抽动和发声性抽动的改善情况，观察和随访监测药物的不良反应。可应用耶鲁综合抽动严重程度量表进行疗效判断，减分率>60%为显效，30%～59%为好转，<30%为无效。

2. 预后　本病是一种与遗传有关的发育障碍性疾病，至青春期后有自然完全缓解的可能，预后相对良好。于儿童期起病的多发性抽动症，在青春期过后40%～50%的患者抽动症状自然缓解，25%～30%的患者抽动症状明显减轻，剩下25%～30%的患者抽动症状迁延到成年。一直持续至成年的这部分患者的症状也可减轻。

【治疗经验与解析】

1. 应对儿童父母说明此病性质，不要焦虑紧张，这样可以消除由于父母紧张和过分关注造成的强化作用。对儿童的抽动表现可采取不理睬的态度，可使症状逐步减弱消退。不要反复不断地提醒或责备孩子，否则会更加强化大脑皮层的兴奋性，使抽动更加频繁。应努力分散儿童的注意力，引导孩子参加各种有意义的活动。用肌肉松弛疗法、操作性处理法等行为治疗方法对消除抽动症状有良好的效果。患儿在接受治疗时要取得其家长及他本人的合作，并给家长以指导，以便协助治疗。对患儿病前的心理因素应详细分析，找出可能的诱因，然后予以解决，例如家庭矛盾的调整等。

2. 本病的药物治疗仍是减轻症状的治疗，目前无法治愈。对于中枢兴奋剂的使用，尚有争议。对本病伴发注意缺陷多动障碍的患儿用哌甲酯治疗，有20%～30%的患者抽动症状加重。但也有人研究认为，合用可乐定与哌甲酯治疗有效，后者每日0.3 mg/kg并不加重抽动症状，联合治疗可减少多动、攻击行为和破坏行为。

（唐洪丽　吴升华）

第二十节　儿童偏头痛

儿童偏头痛(childhood migraine)是由于遗传因素导致神经元离子通道等异常和易感性增加，在诱发刺激因素下兴奋性增加、神经介质异常、血管收缩与舒张功能失调，进而引起以周期发作性单侧或双侧头痛为特征的血管性头痛。本病常在儿童期、青春期或成年早期发生，占儿童各种原因所致头痛的1/5～1/4。男童发病的平均年龄为7.2岁，女童为10.9岁。3～7岁儿童偏头痛发病率为1.2%～3.2%，7～11岁为4%～11%，随着年龄的增长发病率逐渐提高，到10～13岁时达高峰，女童的发病率超过男童，13岁男童偏头痛的发病率约为6.5%，女童约为15.2%，15岁以后发病率下降，特别是男童下降更为显著。

【诊断标准】　引自2004年国际头痛协会的《头痛病国际分类(ICHD)-Ⅱ》中的儿童偏头痛诊断标准。

（一）儿童无先兆型偏头痛

1. 符合以下第2～4项特点的发作≥5次。

2. 头痛发作持续1～72小时。

3. 头痛具有以下四项特点中的至少两项：① 单侧或双侧性额颞部或枕部疼痛；② 搏动性痛；③ 疼痛程度为中至重度；④ 日常活动（走路或爬楼梯）可加重疼痛，或头痛时不敢此类活动。

4. 头痛时至少有以下两项中的一项：① 恶心和（或）呕吐；② 畏光和（或）畏声。

5. 头痛不归因于其他疾病。

（二）儿童先兆型偏头痛

1. 符合以下第2～4项特点的发作≥2次。

2. 先兆症状至少包括以下一项，但没有运动障碍：① 完全可恢复的视觉症状，包括阳性症状（如色斑、点状或线状闪光幻觉）和（或）阴性症状（如视觉丧失或视野缺损）；② 完全可恢复的感觉症状，包括阳性症状（如针刺感）和（或）阴性症状（如麻木感）；③ 完全可恢复的语言困难。

3. 至少符合以下两项：① 同向视觉症状和（或）单侧感觉症状；② 至少一个先兆症状逐渐进展，时间>5分钟，和（或）不同的先兆症状接连发生，过程≥5分钟；③ 每个症状持续5～60分钟。

4. 在先兆期或先兆发生后60分钟内出现了符合无先兆型偏头痛第2～4标准的头痛。

5. 头痛不归因于其他疾病。

（三）腹型偏头痛

1. 在过去12个月内有≥3次的阵发性、急性、剧烈的中线部位腹痛，每次发作持续2小时至数日，发作间隙达数周至数月，其间无任何症状，无代谢性、胃肠道及中枢神经系统结构及生化异常的疾病证据。

2. 伴有以下特征中的两项：① 发作时有头痛；② 发作时有惧声；③ 有偏头痛家族史；④ 头痛仅限于一侧；⑤ 有先兆或预示阶段。

【治疗方案】 主要引自2004年美国神经病学会《儿童偏头痛药物治疗和预防指南》。

（一）一般治疗 规律的饮食、充足的睡眠、适量的户外活动等对治疗有益。偏头痛发作前常有明显诱因，如疲劳、精神紧张、抑郁、剧烈运动、睡眠不足或过多、低血糖、不良环境刺激（如噪声、强光、气味、气温过高或过低），或食用一些富含亚硝酸盐及含谷氨酸的食物、巧克力、咖啡因、酒等，或吸烟等，故患儿和家长应避免诱因。

（二）急性发作期治疗

1. 非甾体抗炎药 布洛芬7.5～10 mg/kg口服1次，2小时内见效。对乙酰

氨基酚 15 mg/kg 口服 1 次,2 小时内见效。对乙酰氨基酚比布洛芬见效快。

2. 曲坦类药物　为 5-羟色胺受体激动剂。① 舒马曲坦:有鼻喷剂、皮下注射剂和口服片剂 3 种剂型。吸入鼻喷剂 10～20 mg 在 2 小时内见效。皮下注射剂量为 0.06 mg/kg,口服剂量为 50～100 mg,疗效均不及鼻喷剂。鼻喷剂不良反应有味觉异常。皮下注射剂不良反应有胸闷、颈部压迫或刺痛感。② 佐米曲坦:口服 2.5～5 mg,部分患者 2 小时内见效。

（三）预防性治疗

1. 氟桂利嗪(氟桂嗪,西比灵)　为首选药物。每日 2.5～5 mg,每晚 1 次口服。疗程 3 个月。不良反应有嗜睡、体重增加。

2. 赛庚啶　每日 0.2～0.4 mg/kg,分 3 次口服,或每日 2～8 mg,疗程 3 个月,可使头痛频率减少。不良反应有嗜睡、口干、食欲亢进等。哮喘与心血管疾病者禁用。

3. 普萘洛尔(心得安)　每日 1～3 mg/kg 口服。疗程 3 个月。不良反应有头晕、乏力、心动过缓等。

4. 阿米替林　每日 1 mg/kg 口服,可使头痛频率减少。不良反应为轻度镇静作用。

5. 丙戊酸钠　每日 15～45 mg/kg 口服。疗程 4 个月。不良反应有胃肠道不适、体重增加、嗜睡头晕和震颤。

6. 托吡酯(妥泰)　起始量每日 0.5 mg/kg,每晚 1 次口服或分 2 次口服,每周加量 0.5～1 mg/kg,可至每日 3～6 mg/kg 或头痛缓解。平均有效剂量每日 1.75 mg/kg。疗程 3～6 个月。不良反应有认知改变、体重减轻、感觉异常。

7. 左乙拉西坦　每日 6～8 mg/kg 口服。疗程 4 个月。不良反应有嗜睡、头晕、易怒。

儿童偏头痛的预防治疗一般最长可用 9～12 个月。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容

(1) 治疗中观察头痛发作的频率、持续时间。应用经颅多普勒超声技术检查,60%～90%的偏头痛患儿有脑血流动力学异常。应用脑电图检查,1%～5%偏头痛患儿有癫痫样放电,10%～30%有其他异常。有异常者治疗后可复查经颅多普勒超声和脑电图。

(2) 治疗中观察药物的不良反应。

2. 预后　儿童偏头痛预后较好,有自然痊愈的倾向,25 岁时 23%的患者头痛消失,其中男性缓解率明显高于女性。

【治疗经验与解析】

1. 2004 年 12 月底美国神经病学会发布了《儿童偏头痛药物治疗和预防指南》。该指南系统性回顾了近 20 年来 166 项具有安慰剂随机对照的临床治疗研

究,按照循证医学的要求,对研究结论进行分级和评价。该指南结论:① 在急性发作时,布洛芬和对乙酰氨基酚是安全有效的治疗本病的药物。对于青少年患者,舒马曲坦鼻喷剂也是有效的治疗方法,但口服该药的治疗效果甚微。② 在预防药物方面,氟桂利嗪为首选药物,对预防儿童偏头痛有效。一项最新的 Cochrane 数据库医学文献回顾也得出结论,钙拮抗剂氟桂利嗪是唯一经过严格对照研究,并证实为有效的儿童偏头痛预防药物。③ 目前尚无足够的循证医学证据确定抗组胺药赛庚啶、抗抑郁药阿米替林,以及抗惊厥药丙戊酸钠、托吡酯和左乙拉西坦能有效预防儿童偏头痛。④ 由于对普萘洛尔和曲唑酮的研究结果尚不一致,不推荐使用。⑤ 与安慰剂相比,可乐定、苯噻啶和尼莫地平未显示出更明显的疗效,也不推荐使用。

2. 一些成人偏头痛的治疗药物如阿司匹林、麦角胺和阿片类药物,应用于儿童偏头痛的安全性和有效性尚未肯定,一般不宜选用。上述美国神经病学会不推荐使用的预防药物,国内一些报道认为有效,如托吡酯、普萘洛尔、尼莫地平、丙戊酸钠等。

3. 儿童偏头痛的少见类型如基底动脉型偏头痛、眼肌麻痹型偏头痛、儿童良性阵发性眩晕、周期性呕吐(再发性呕吐)、腹型偏头痛也可应用西比灵预防治疗。

(吴升华　陈筱青)

第二十一节　神经性厌食

神经性厌食(anonexia nervosa)是由于患者的社会心理因素、遗传生物因素等造成和(或)维持的,以有意减轻体重为特征的进食障碍性疾病。发病年龄在 10 岁以上,女性青少年为多见,为保持体型瘦削而长期过分节食或拒食,以致造成体重锐减、营养缺乏、代谢和内分泌功能紊乱。若不及时治疗,可导致严重的营养不良与极度衰竭,影响青少年的身心健康与发育。本病可合并焦虑症、抑郁症、人格障碍等。

【诊断标准】　引自国际疾病分类第十版(ICD-10)诊断标准[中华医学会精神科分会的《中国精神障碍分类方案与诊断标准(CCMD-3)》与此相近]。

1. 体重保持在至少低于期望值 15%以上的水平(或是体重下降,或是体重从未达到期望值),或 Quetelet 体重指数(BMI,体重 kg/身高 m)为 17.5 或低于此值。青春期前的患者可表现为在生长发育期内体重增长达不到预期标准。

2. 体重减轻是自己造成的,包括拒食“发胖食物”及下列一种或多种手段:自我引吐,自行导致的通便,运动过度,服用食欲抑制剂和(或)利尿剂。

3. 有特异的精神病理形式的体像扭曲,表现为持续存在一种害怕发胖的无法抗拒的观念,患者强加给她(他)自己一个较低的体重限度。

4. 包括下丘脑-垂体-性腺轴的广泛的内分泌障碍,在妇女表现为闭经,在男性表现为性欲减退及阳痿。下述情况也可发生:生长激素和可的松水平升高,甲

状腺素外周代谢变化及胰岛素分泌异常。

5. 如果在青春期前发病，青春期发育会放缓或停滞。随着病情恢复，青春期多可正常度过，但月经初潮延迟。

【治疗方案】

（一）躯体合并症治疗　重度营养不良、重度贫血、水电解质紊乱、心律失常、严重心动过缓、严重低血压等应住院，进行对症治疗，参见有关章节。对轻度贫血、甲状腺功能低下等，常不需特殊治疗，可随患者饮食和营养状况改善、体重增加而好转。骨质疏松者可应用维生素D和钙剂治疗。闭经者在体重恢复后可逐渐自愈。

（二）行为治疗

1. 饮食治疗　根据患者的精神心理情况、食欲情况、饮食量、食物种类、胃肠道功能等，制定具体的每日饮食计划，包括热卡量、饮食时间、饮食量、食物种类、饮水量与次数，每周调整1次，逐渐增加每日摄入的热卡，使体重每周增加1～1.5 kg。对全身营养状态极差、进食困难者应采用鼻饲或静脉营养，逐渐过渡到进食流质、半流质、软食、固体食物。先少食多餐，然后逐渐增加进食量，减少餐次。对严重营养不良者，不宜过快加量食物，以防出现水潴留、心力衰竭、心律失常、水电解质紊乱等。在住院的第一周要注意患儿的心血管系统改变及水电解质紊乱。进食时和进食后应监视，防止患者藏饭、扔饭、诱吐等。对胃排空延迟而腹胀的患者，给予多潘立酮口服，每次0.3 mg/kg，每日3次，在餐前15分钟口服。

2. 限制过度活动　对于过度活动的患者，应制定行为矫治计划，限制其活动的时间、空间和内容，减少独处时间，饭后卧床休息1～2小时。当体重逐渐恢复时，逐渐增加活动量。

（三）心理治疗

1. 认知疗法　每周1次，每次1小时，采用检验负性自动式思想方法，帮助患者认识自己的病症，讲明该病的可治性及危害性，消除患者消极的自动式思想，改善患者对美学、体型、体重、饮食等方面认知上的偏差，纠正错误的认知。

2. 结构式家庭治疗　在家庭互动模式中充分了解患者的症状，把问题放到家庭中解决。对有家庭结构问题或不良的家庭环境的患者，要消除症状必须先改变家庭中的关系结构，解除家庭中的僵化模式，重新构建弹性较大的模式。以协商来达到所希望的改变，直接处理隐藏、潜在的冲突，以改善个人症状。

（四）药物治疗　适用于存在明显的焦虑、抑郁或强迫症状的10岁以上患者。疗程3～4个月。药物不良反应参见“注意缺陷多动障碍”、“Tourette综合征”、“遗尿症”章节。

1. 抗抑郁药　米氮平，每晚1次口服30 mg，可改善焦虑和抑郁，增加体重。有人报道阿米替林有效，每晚睡前1小时口服，0.5～1 mg/kg。氟西汀，每日10 mg，分1～2次口服，2周后逐渐加量，一般20 mg有效，最大量可至每日40 mg。

西酞普兰，每日口服 20～40 mg 口服。

2. 抗精神病药　氯氮平，每日口服 12.5 mg，分 1～2 次口服，2 周后逐渐加量，一般 37.5 mg 有效，最大量可至每日 50 mg。利培酮，每日 0.5 mg 口服，每 3～5 日加量 1 次，可加至每日 1.5 mg，最大量每日 4 mg。奥氮平，每日 2.5～7.5 mg，每晚 1 次口服。

3. 抗焦虑药　用于存在明显焦虑患者。劳拉西泮，每日 0.05 mg/kg 口服，不良反应有头晕、乏力等。

（五）神经调控手术　即微创电极植入术，用于行为治疗、心理治疗、药物治疗均无效的 2 年以上病程的难治患者。应用立体定向头架进行 MRI 定位，用 DBS 电极刺激大脑控制摄食和情绪的伏隔核。手术前的正电子发射断层扫描(PET)显示患者的大脑代谢水平偏高，手术后 PET 显示大脑代谢水平显著下降。术后 2～26 个月患者的强迫、焦虑和抑郁症状得到明显改善，进食增加，体重增加。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察神经性厌食的症状变化，记录患者的体重，可应用汉密尔顿抑郁量表、汉密尔顿焦虑量表进行评估。治愈：体重恢复正常水平，BMI $>17.5\ kg/m^2$，进食正常；显效：体重增加≥20%，BMI$<17.5\ kg/m^2$，进食正常；有效：体重增加≥10%，BMI$<17.5\ kg/m^2$，进食改善；无效：体重增加不明显，厌食消瘦。

2. 预后　治疗后 9 年有 36%患者复发。10 年随访时 50%患者恢复正常，25%患者病情好转，25%患者病情无改善或死亡，死亡率 5%。20～30 年随访的死亡率为 18%，主要原因为自杀和严重的躯体合并症。

【治疗经验与解析】

1. 一般来说，如果患者无明显的焦虑、抑郁、强迫症状，用行为治疗、心理治疗即可。如果有明显的焦虑、抑郁、强迫症状，可在行为治疗、心理治疗的基础上配合药物治疗，但须从小剂量开始口服，并严密监测药物的不良反应。

2. 国内的许多报道认为西肽普兰、米氮平、氟西汀、氯氮平、利培酮等药物治疗本病有效，但根据国外的双盲随机安慰剂对照研究，对于匹莫齐特、舒必利、阿米替林、氯丙咪嗪、氟西汀、西酞普兰、卡马西平、赛庚啶等药物，尚不能肯定其疗效，有的药物可改善精神症状，但对体重增长的作用有限。虽然部分报道利培酮、米氮平、奥氮平、奎硫平等有效，但仍需双盲随机安慰剂对照研究。应用雌激素替代疗法、生长激素、刺激食欲的中西药治疗本病无效。神经调控手术（微电极植入术）是新近发展的治疗方法，对于难治性患者提供了一个可供选择的治疗方法。

第二十二节　神经性贪食

神经性贪食(bulimia nervosa)是由于患者的社会心理因素、遗传生物因素等

造成的，以反复发作性暴食，之后又采取诱吐、导泻、禁食等极端措施以消除暴食引起发胖为特征的进食障碍性疾病。神经性贪食可与神经性厌食交替出现，两者具有相似的病理心理机制及性别、年龄分布。多数患者是神经性厌食的延续者，发病年龄较神经性厌食晚，可合并焦虑症、抑郁症、人格障碍等。

【诊断标准】　引自中华医学会精神科分会《中国精神障碍分类方案与诊断标准(CCMD-3)》。

1. 发作性不可抗拒的摄食欲望或行为，一次可进大量食物。每周至少发作2次，且持续至少3个月。

2. 有担心发胖的恐惧心理。

3. 常采用引吐、导泻、增加运动量等方法，以消除暴食引起的发胖。

4. 除外神经系统器官性病变所致的暴食，以及癫痫、精神分裂症等精神障碍继发的暴食。

【治疗方案】

（一）躯体合并症治疗　出现严重电解质紊乱等躯体合并症者给予对症治疗。与神经性厌食交替出现的本病患者，可有神经性厌食的严重躯体合并症，参见“神经性厌食”一节。

（二）心理治疗

1. 认知行为治疗　改善患者对饮食、体重、体型等方面认知上的偏差，使患者认识到自己个性中的不足，从而帮助患者建立起健康的审美观念，并改善患者个性中的问题，增强自控能力，促进其人格的健康发展。认知行为治疗一般分为19次，持续治疗20周以上。具体实施时分为3个阶段：① 第一阶段：健康教育，记录每日进食次数、进食量，自我监督；② 第二阶段：应用结构化程序和家庭作业，配合奖惩措施，矫正认知上的偏差，使每餐食量按预定计划得以控制，恢复正常饮食模式；③ 第三阶段：解决预期问题，预防复发。

2. 其他治疗　包括支持性心理治疗、人际关系治疗、结构式家庭治疗、精神分析治疗、精神动力治疗、舞蹈辅助疗法等。森田疗法可用于神经质症患者，也可用于非神经质症患者，以控制进餐后引吐为治疗的突破口，易于见效。

（三）药物治疗

1. 抗抑郁药　用于6岁以上患者。氟西汀，剂量偏大有效，可减少暴食改善抑郁症状，减少复发。从小剂量开始，每日10 mg，最大量每日40 mg，疗程2个月，不良反应有震颤、失眠、恶心。其他抗抑郁药如舍曲林，每日早晨1次口服25～50 mg，用于儿童安全。氟伏沙明，每晚1次口服50～100 mg，儿童应用较安全。

2. 其他药物　用于6岁以上患者。对合并焦虑障碍者可应用抗焦虑药劳拉西泮、丁螺环酮。对贪食成瘾者可应用氟哌啶醇。对合并注意缺陷多动障碍者可应用哌甲酯。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察神经性贪食的症状变化，记录患者的体重，可应用汉密尔顿抑郁量表、汉密尔顿焦虑量表进行评估。

2. 预后　治疗后4年63%患者复发，9年35%患者复发。在5～10年随访研究发现，50%患者完全缓解，20%患者未愈。经治疗后多数患者症状可以缓解，治愈率并不乐观，常有反复发作，也有久治不愈者。

【治疗经验与解析】　抗抑郁药＋认知行为治疗的疗效最好，优于单独应用抗抑郁药或认知行为治疗。抗抑郁药是应用最多的药物。一般首选氟西汀。三环类抗抑郁药如丙咪嗪、地西帕明（去甲丙咪嗪）应用虽然有效，但复发率高，用于儿童不良反应多，已经不再用于本病的治疗。安非他酮虽然有效，但易引起抽搐，美国FDA不推荐用于进食障碍的治疗。卡马西平对本病无明显疗效。帕罗西汀也有效，但对于儿童的安全性数据尚不完善。

（唐洪丽　吴升华）

第二十三节　儿童孤独症

儿童孤独症（childhood autism）是由于遗传因素、脑器质因素、神经生化及免疫因素等相互作用导致的以社会交往障碍、交流障碍、活动内容和兴趣的局限及刻板重复的行为方式为特征的起病于婴幼儿的心理发育障碍性疾病。孤独症谱系障碍（autism spectrum disorders，ASD）包括孤独症、非典型孤独症、Asperger综合征、Rett综合征、儿童瓦解性精神障碍等。ASD的儿童发病率逐年上升，近年来为0.1%～0.6%，男童多于女童。

【诊断标准】　引自美国《精神疾病诊断及分类第4版（DSM－Ⅳ）》的诊断标准。

1. 社会交往有质的障碍（至少有2种表现）：① 多种非语言行为明显障碍（如对视、面部表情、身体姿势以及调节社会交往的姿态）；② 伙伴关系低于同龄儿；③ 缺乏主动地寻求与他人分享快乐、兴趣或成就的能力；④ 缺乏社会或情感交流。

2. 交流上有质的障碍（至少有1种表现）：① 言语发育延迟或缺乏（不能通过手势或玩笑进行交流）；② 在能说话的患者中，缺乏主动或持久与人交流的能力；③ 刻板动作及重复语言或反响语言。

3. 行为、兴趣、活动刻板及狭窄（至少有1种表现）：① 被一个或多个狭窄、重复或刻板的感兴趣的事情所迷恋，这种迷恋别人不能理解；② 保持特殊固定的生活方式或仪式性生活方式；③ 刻板重复的动作；④ 持久地迷恋某种物体。

具备上述表现者可诊断为本病。应用儿童孤独症评定量表（CARS），≥30分可诊断为本病。孤独症诊断面试量表修订版（ADI－R）、孤独症诊断观察量表（ADOS）也可用于辅助诊断孤独症。克氏孤独症行为量表（CABS）、孤独症行为评

定量表(ABC)、婴幼儿孤独症量表(CHAT)、2岁儿童孤独症筛查量表(STAT)等用于筛查孤独症。

【治疗方案】

（一）行为治疗与教育训练

1. 综合疗法　① 孤独症及相关儿童治疗教育课程(TEACCH)：针对患儿的缺陷特点，设计个体化训练内容并进行教育，增进患儿对环境、教育和训练内容的理解和服从，在语言方面的疗效欠缺。② 应用行为分析疗法(ABA)：每日1～3次，每次3小时，每周20～40小时，应用Lovaas模式，采用行为塑造原理，以正性强化为主，促进患儿各项能力的发展。早期强化行为干预(EIBI)可增加模仿能力、语言水平和社会适应性。交往和交流障碍诊断访谈量表(DISCO)、心理教育量表修订版(PEP-R)可用于教育训练计划的制订。

2. 促进人际关系的疗法　① 人际关系发展干预(RDI)：进行互动游戏，提高患儿对他人心理的理解能力。② 地板时光疗法：根据患儿的兴趣和活动，设计训练内容，使患儿建立解决问题的能力。

3. 发展技巧的干预疗法　包括图片交换沟通系统(PECS)、离散式回合试验教学法(DTT)、结构化教学法、关键反应训练教学法、随机事件教学法、情境与环境教学法。

4. 基于生理学的干预疗法：① 感觉统合训练：可减少患儿的多动行为，增加语言。② 其他：听觉统合训练、音乐治疗、拥抱治疗、触摸治疗、挤压疗法、捏脊治疗等。

（二）药物治疗

1. 利培酮(维思通)　是第1个被美国FDA批准用于治疗本病的药物。用于5岁以上儿童，疗程2个月，可显著减少本病患儿的兴奋、多动、暴躁和睡眠障碍。开始剂量要小，每日0.25～0.5 mg，每晚服药1次，每5日加量1次，<10岁患儿每日最大剂量<1 mg，10～12岁<2 mg，>13岁<4 mg。不良反应有疲劳、嗜睡、遗尿等。

2. 氟哌啶醇　用于3岁以上患儿。每日1～2 mg，分2～3次口服。从小剂量开始，每日0.25～0.5 mg，每周可加量1次，可改善本病患儿的退缩、刻板反复的行为、多动、暴躁、攻击行为等。剂量大易出现不良反应，如锥体外系表现。

3. 氟西汀　用于7岁以上患儿。可改善刻板行为和抑郁。从小剂量开始，每日10 mg，最大量每日40 mg，疗程2个月，不良反应有震颤、失眠、恶心。

4. 阿立哌唑　已被美国FDA批准用于治疗本病，用于6岁以上患者，可减少易怒表现。从小剂量开始，每日2.5～5 mg，每周加量1次，每次加每日2.5～5 mg，最大量每日30 mg，常见不良反应为异常镇静、疲劳、呕吐、瞌睡、颤抖、发热和流涎。初次使用时，应对用药患者的体重、腰围、血压、空腹血糖和空腹血脂水平进行常规监测，及时控制代谢性不良反应的发生。慎用于合并心血管疾病、低



血压、癫痫的患者。

5. 其他药物　合并注意缺陷多动障碍可应用哌甲酯，但其不良反应可加重刻板、自伤、退缩、激惹行为。合并睡眠问题、自伤行为可应用可乐定。合并惊厥可应用卡马西平或丙戊酸钠。有攻击和自伤行为者可用丁螺环酮、纳曲酮。有退缩、孤僻者可用舒必利。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗后观察患儿的社会交往障碍、交流障碍(语言交流障碍、非语言交流障碍)、刻板及狭窄行为方式、智能与认知障碍等有无改善。治疗后可应用 Gesell 发育量表测定发育商(DQ)，应用儿童智力量表(WISC)、韦氏幼儿智力量表等测定智商(IQ)，应用孤独症行为评定量表(ABC)、婴幼儿孤独症量表(CHAT)等评分，与治疗前的发育商、智商、ABC 分值等进行比较，观察治疗的有效性。

2. 预后　近 60%的孤独症患儿在成年后难以独立生活，只有约 4%的患儿能与同龄正常儿童的发展水平同步。

【治疗经验与解析】

1. 儿童孤独症以语言障碍和交流障碍为主，行为及教育矫治、感觉统合训练、语言训练是治疗孤独症儿童的有效方法，年龄越小、训练时间越长越密集，效果越好。由于本病的病因与生化异常没有完全阐明，目前仍无特效药物治疗本病的人际互动和沟通障碍的核心症状，但对于合并的部分行为问题有一定疗效。在行为与教育矫治疗法的基础上，合理应用药物可显著改善患儿训练和教育治疗的效果，促进儿童正常生活和学习。

2. 谨慎的用药是很重要的，有报道显示，某些抗精神病的药物如安非他明，会使患儿的症状加重。以往的研究中，各种治疗包括丙咪嗪、去甲丙咪嗪、大剂量维生素 B_6、大剂量维生素 C、叶酸、左旋多巴、芬氟拉明(氟苯丙胺)、二甲基甘氨酸、驱汞治疗、免疫治疗、胰泌素、神经营养药物、膳食治疗等，有的个案报道有效，但经多中心对照研究发现疗效不确切，有的则有安全性问题，通常不推荐使用。国内报道应用高压氧、重复经颅磁刺激治疗有效，有待进一步观察。法国报道应用缩宫素治疗，可减少患儿的社交恐惧感，与他人玩耍，其疗效有待大规模多中心研究证实。

第二十四节　血管迷走性晕厥

血管迷走性晕厥(vasovagal syncope)是由于某些诱因使交感神经过度兴奋，之后有迷走神经过度兴奋，引起血压和(或)心率降低，导致的一过性脑供血不足，发生短暂的意识丧失并常伴有肌张力丧失而不能维持一定体位的临床综合征。晕厥常常持续几秒至几分钟，一般 5 分钟内能够很快完全恢复正常。血管迷走性晕厥是儿童晕厥中最常见的病因，占晕厥患儿的 20%～80%，发病的高峰年龄为

15～19 岁。

【诊断标准】 引自2009年中华医学会儿科学分会心血管组《儿童晕厥诊断指南》。

（一）诊断依据

1. 发病年龄多为年长儿(一般在5岁以上)。

2. 晕厥发作前可有某些精神刺激、疼痛刺激或持久站立、闷热环境等诱因。

3. 晕厥发作前部分患儿可伴有先兆，如头晕、恶心、多汗等。晕厥发作时间短暂，意识丧失，肌张力丧失。

4. 直立倾斜试验阳性。阳性反应是指在试验中出现晕厥或晕厥先兆，并伴有以下情况之一：① 血压下降，收缩压≤80 mmHg，或舒张压≤50 mmHg，或平均压下降≥25%。如患儿未达到以上标准但已出现晕厥或晕厥先兆，仍为阳性。② 心率下降，心率在4～6岁<75次/分，6～8岁<65次/分，>8岁<60次/分。③ 出现窦性停搏>3秒，或交界性心律(包括逸搏心律或加速性自主心律)。④ 一过性Ⅱ度或Ⅱ度以上的房室传导阻滞。

5. 除外中枢神经系统疾病、心血管系统疾病、代谢性疾病等。

具备上述第1～5项，即可诊断为血管迷走性晕厥。

（二）分型诊断

1. 心脏抑制型　直立倾斜试验阳性以心率骤降为主，而收缩压无明显变化。

2. 血管抑制型　直立倾斜试验阳性时血压下降明显，心率无明显变化。

3. 混合型　直立倾斜试验阳性时血压和心率均有明显下降。

【治疗方案】

（一）一般治疗

1. 晕厥发作时处理　患儿发生晕厥后立即予以平卧，头部放低，偏向一侧。抬高下肢。监测心率、血压、呼吸等生命体征。吸氧，如心脏停搏应心外按压，静脉注射阿托品0.02/kg，最大量<1 mg。可指压或针刺人中、合谷或内关穴，可促进立即苏醒。

2. 发作前自身调整　当发生晕厥先兆如头晕、恶心、多汗、心悸、视物模糊等，应该迅速平卧，抬高下肢，可双腿交叉、腹部和四肢肌肉紧张用力，也可下蹲。呼吸深慢。

3. 直立训练　平时每日靠墙站立30～40分钟，每日1～2次，或脚离开墙壁15 cm，脑后方靠在墙壁上站立，每日2次，站立时间逐渐延长，疗程1个月。有助于减少晕厥发作。平时睡眠时，头抬高10°倾斜睡眠。穿弹力袜。

4. 补液补盐治疗　平时要注意多饮水，补充液体及盐，尤其在炎热的夏季、运动前后。每日可服用口服补液盐(ORS)或生理盐水250～500 ml。

（二）药物治疗　用于5岁以上患者。选用以下1种口服药治疗。

1. β肾上腺素受体阻滞剂　如普萘洛尔(心得安,每日 0.5～1 mg/kg)、阿普洛尔(心得舒,每日 1～2 mg/kg,最大量 50 mg/d)、美托洛尔(美多心安,倍他乐克,每日 1～2 mg/kg,分 3 次口服)、阿替洛尔(氨酰心安,每日 0.5～1 mg/kg,分 3 次口服)等,口服 2 周至 3 个月。可引起心动过缓、房室传导阻滞、哮喘、乏力等。

2. α肾上腺素受体激动剂　米多君(甲氧胺福林)的起始剂量每日 2.5 mg,可逐渐加大到每日 10 mg,可根据情况调整剂量,服用 2 周以上,有尿潴留、皮疹、高血压、感觉异常等不良反应。去氧肾上腺素(新福林,苯肾上腺素)每日 20～40 mg,分 2 次口服。

3. 氟氢可的松　口服剂量每日 0.1～0.3 mg。有水肿、高血压、低血钾、充血性心力衰竭等不良反应。

4. 5-羟色胺再摄取抑制剂　如帕罗西汀、舍曲林、盐酸氟西汀。帕罗西汀剂量为每日 5～10 mg,口服 1 个月。舍曲林剂量为每日 25～50 mg,用于常规药物治疗不佳的患者,有乏力、焦虑、失眠、头痛的不良反应,严重者可心跳骤停,故应慎用。

5. 抗胆碱能药物　山莨菪碱,每日 0.5 mg/kg 口服,分 3 次口服。治疗 2 周后可减少晕厥复发。但长期应用此类药物,可发生口干、尿潴留、便秘等不良反应。禁用于伴有青光眼、幽门梗阻、溃疡性结肠炎的患者。

6. 双异丙吡胺　又名达舒平,每日 10 mg/kg 口服 1 个月。禁用于伴有Ⅱ度以上房室传导阻滞、青光眼、严重心力衰竭的患者。

7. 肾素-血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)　依那普利,初始剂量每日 0.05 mg/kg,每日 1 次口服,每周递增剂量 1 次,每次增加每日 0.025 mg/kg,最大量每日 0.1 mg/kg。卡托普利每日 0.5～1 mg/kg,分 3 次口服。贝那普利每日 0.1～0.3 mg/kg,每日 1 次口服。口服后 1 个月可使直立倾斜试验转阴,有明显疗效。

8. 维拉帕米(异搏定)　每次 20～40 mg,每日 3 次口服。禁用于伴有房室传导阻滞、心源性休克、病态窦房结综合征等的患者。

9. 中药治疗　参脉注射液、加味补中益气汤、复方丹参滴丸、逍遥散加党参、天麻,治疗 1 个月有效。

（三）其他治疗

1. 起搏器治疗　治疗指征:① 多种药物治疗无效、直立倾斜试验反应为心脏抑制型或混合型(晕厥前有明显心动过缓)、频繁发作(>1 次/月)的病例;② 恶性晕厥,即发作前几乎无先兆、伴有强直性阵挛发作、有大小便失禁以及心脏停搏>5 秒的严重病例。一般选择有频率感应特点的起搏器,如频率骤降反应(RDR)起搏器。幼儿应用单腔起搏器,年长儿应用双腔起搏器。近年来应用治疗血管迷走性晕厥的专用新型起搏器,即心肌收缩力感受器驱动的、有频率适应性的起搏器。

2. 心脏神经消融治疗　经心内膜消融心外膜脂肪垫,通过心内膜消融窦房

结、房室结的迷走神经支配，治疗心脏抑制型和混合型血管迷走性晕厥。

【疗效观察与随访】 治疗后1个月复查直立倾斜试验是否转阴，晕厥发作次数有无减少。治疗中观察药物的不良反应和疗效。

【治疗经验与解析】

1. 药物治疗是针对血管迷走性晕厥的发病机制进行治疗。一般用于反复晕厥发作者，即半年内2～3次以上发作者。一线药物是β_1受体阻滞剂，二线药物中，对于血管抑制型患者应用α受体激动剂或肾素-血管紧张素转化酶抑制剂，其中米多君的疗效已被随机对照临床研究所证实；对于心脏抑制型患者应用抗胆碱能药物、双异丙吡胺。如果上述药物疗效不佳，可选择5-羟色胺再摄取抑制剂，但其疗效有待随机对照临床研究所证实。

2. 应告诉患儿及其家长，本病是一种自限性、预后相对良好的疾病，不必过分恐慌。树立战胜疾病的信心，减少焦虑和恐惧，可在一定程度上减少复发。应教育患儿及其家长，避免诱发因素是预防和避免晕厥的关键，诱发因素包括长久站立、环境闷热、体位突然改变、脱水、过度疲劳、饮酒等。在生活环境中，清除暴露在表明的锐器等物品，防止晕厥跌倒时的意外损伤。

（吴升华　廖培元）

第二十五节　感觉统合失调

感觉统合失调(sensory integrative disfunction)是指外部的感觉刺激信号无法在儿童的大脑神经系统进行有效的组合，而使机体不能和谐的运作，久而久之形成各种障碍的身心亚健康状态。人的感觉统合系统分为视觉统合系统、听觉统合系统、触觉统合系统、平衡统合系统和本体统合系统等。感觉统合是机体通过感觉通路，从环境中获得信息，包括视觉、听觉、味觉、嗅觉、触觉、前庭觉和本体觉等信息，输入大脑，大脑对输入的信息进行加工处理，包括理解、解释、比较、分析、增强、抑制、联系、统一等过程，并作出适应性反应、向环境反馈信息的能力，即人与环境信息连接互动的过程。感觉统合失调并非疾病，孩子的智力正常，但智力水平没有得到充分的发展，在学习能力、运动技能、社会适应能力等方面造成障碍。

【诊断标准】

1. 视觉统合失调　在学习时会出现阅读困难(漏字窜行、翻错页码)、计算粗心(抄错题目、忘记进退位)，写字时常常出现过重或过轻、字的大小不一、出圈出格等视觉错误，从而造成学习障碍。此外，这类儿童在生活上还常常丢三落四，生活无规律。

2. 听觉统合失调　上课注意力不集中、多动，平时有人喊他，他也不在意，好像与他无关。同时，这样的儿童记忆力差，对学习和生活都会产生不良的效果。

3. 触觉统合失调　① 触觉敏感(防御过当)：对外界的新刺激适应性弱，喜欢固着于熟悉的环境和动作中(喜欢保持原样和有重复语言、重复动作)，对任何新

的学习都会加以排斥，不喜欢他人触摸、成绩不佳、人际关系冷漠、常陷于孤独之中；② 触觉迟钝(防御过弱)：反应慢，行为拖拉，动作不灵活，笨手笨脚，大脑的分辨能力弱，缺少自我意识，学习积极性低下，表现出学习困难、人情冷漠。

4. 平衡统合失调　在学习和生活中常常观测距离不准，无法正确掌握方向。协调能力差，手脚笨拙，常撞倒东西或跌倒。

5. 本体统合失调　在体育活动中动作不协调，如不会跳绳、拍球等；音乐活动中发音不准，如走调、五音不全等；与人交谈、上课发言时会口吃等。

具备上述一种或多种表现，可诊断为感觉统合失调。可应用中国科学院制定的儿童感觉统合失调评定量表进行诊断。

【治疗方案】　施行感觉统合训练。

1. 触觉训练　① 目的：强化皮肤、大小肌肉关节神经感应，辨识感觉层次，调整大脑感觉神经的灵敏度。② 适应证：爱哭、胆小、情绪化、怕陌生、笨手笨脚、怕人触摸、发音不正确、偏食、挑食、注意力差、自闭、体弱多病等。③ 使用器械：按摩球、波波池、平衡触觉板、泥沙、刷子、触觉球。

2. 前庭平衡觉训练　① 目的：调整前庭信息及平衡神经体系自动反应机能，促进语言神经组织健全、前庭平衡觉及视听能力完整能力。② 适应证：身体灵活度不足、姿态不正、双侧协调不佳、多动、爱惹人、语言发展迟缓、视觉空间不佳、阅读困难、自信心不足、注意力不集中、容易跌倒、方向感不明、学习能力以及习惯培养不起来。③ 使用器械：圆筒、平衡踩踏车、按摩大龙球、滑梯、平衡台、晃动独木桥、袋鼠袋、圆形滑车、大滑板、吊缆、插棍。

3. 弹跳训练　① 目的：调整固有平衡、前庭平衡感觉神经体系，强化触觉神经、关节信息，促进左右脑健全发展。② 适应证：站坐无相、姿态不正、情绪化、身体灵活度不够、多动、注意力不集中、语言发展迟缓、阅读困难、胆小、情绪化、笨手笨脚、视觉判断不良、触觉发展不佳、关节信息不足。③ 使用器械：羊角球、跳床。

4. 固有平衡训练　① 目的：调整脊髓中枢神经和对地心吸力的协调，强化中耳平衡体系，协调全身神经机能，奠定大脑发展基础。② 适应证：坐无坐相、站无站相、多动不安、容易跌倒、脾气急躁、好惹人、语言发展不佳、缺乏组织力及推理能力、双侧协调不良、手脚不灵活、自信心不足。③ 使用器械：独脚椅、大陀螺、脚步器、竖抱筒。

5. 本体感训练　① 目的：强化固有平衡、前庭平衡、触觉、大小肌肉双侧协调，灵活身体运动能力、健全左右脑均衡发展。② 适应证：语言发展迟缓，笨手笨脚、注意力不集中、多动不安、情绪化、组织力及创造力不足。③ 使用器械：跳床、平衡台、晃动独木桥、滑板、S形垂直平衡木、S形水平平衡木、圆形平衡板。

6. 视觉与手脚协调训练　① 目的：使视觉与四肢协调运动，增强视觉的敏锐和注意力。② 适应证：视觉空间不佳、阅读困难、写字大小不一、出圈出格等。③ 使用器械：走迷宫、拼插组装物品及几何图形。

7. 听觉统合训练　① 目的：利用一组特别声音与音乐作为整体的听力训练

程序，提高对周围环境的反应性。② 适应证：感觉统合失调、孤独症、学习困难、语言障碍、注意缺陷多动障碍、精神发育迟滞、阿斯伯格综合征、选择性缄默。③ 使用器械：采用数码听觉统合训练仪，每日训练 2 次，每次 30 分钟，两次训练时间至少间隔 3 个小时。20 次为 1 个疗程，第 1 个疗程与第 2 个疗程间需相隔 6 个月。

【疗效观察与随访】 训练后观察原先有失调的行为是否改善。一般经过 1～3 个月的训练，就可以取得明显的效果，孩子的学习成绩、逻辑推理能力、理解能力、记忆能力、动作协调能力、人际关系、饮食和睡眠、情绪等方面均有令人满意的提高和改善。可应用儿童感觉统合失调评定量表、Achenback 行为量表、各种智力测定量表进行训练前后的比较，观察评分的变化，以确定疗效。

【治疗经验与解析】 感觉统合训练疗法最早由美国南加州大学爱尔丝博士(Jean Aryes)在 1969 年创立，起初主要应用于儿童多动症、儿童学习障碍的治疗，后来应用于孤独症的治疗。美国、日本等地从 20 世纪 70 年代就兴起的"游戏治疗法"，不打针不吃药，对纠正感觉统合失调颇有效。家长还要尽量创造条件让孩子走出孤独，让孩子在与人交往与沟通中，刺激、调整与强化自己的各类感觉统合能力。在日常生活中，家长不要用溺爱或者不信任的目光包办孩子的一切，只要可能，孩子的事就让孩子自己去做。

（唐洪丽　吴升华）

第十二章

内分泌疾病

第一节　生长激素缺乏症

生长激素缺乏症(growth hormone deficiency)是由于垂体前叶分泌的生长激素不足导致小儿生长缓慢，使其身高低于同年龄、同性别、同地区正常健康儿童平均身高2个标准差或第3百分位数的内分泌疾病。生长激素缺乏症分为3类：① 先天性(遗传性)生长激素缺乏症：其中Ⅰ型为常染色体隐性遗传，Ⅱ型为常染色体显性遗传，Ⅲ型为X连锁遗传；其他尚包括垂体发育异常、特发性生长激素缺乏症、转录因子基因缺陷等。② 获得性(继发性)生长激素缺乏症：由于产伤、新生儿窒息、颅内肿瘤、颅内感染、放射性损伤、创伤等引起。③ 暂时性生长激素缺乏症：包括体质性青春期生长延迟、社会心理性生长抑制等。

【诊断标准】　主要引自2008年中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组《矮身材儿童诊治指南》。

1. 矮身材是指在相似生活环境下，同种族、同性别和同年龄的个体身高低于正常人群平均身高2个标准差(表1-1)，或低于第3百分位数(表12-1)。

2. 骨龄低于实际年龄2岁以上。

3. 身高增长率在第25百分位数(按骨龄计)以下者，即<2岁儿童为<7 cm/年，4.5岁至青春期儿童<5岁/年，青春期儿童<6 cm/年。

4. 身体比例匀称，面容幼稚(娃娃脸)，腹部皮下脂肪堆积，智力正常。

5. 两项生长激素分泌功能试验(表12-2)，生长激素峰值<5 μg/L(15 mU/L)为生长激素完全缺乏，5～10 μg/L(15～30 mU/L)之间为部分缺乏，≥10 μg/L(30 mU/L)为正常。选用一种抑制生长抑素的药物如胰岛素、精氨酸或溴吡斯的明，再选用一种兴奋生长激素释放激素的药物如可乐定或左旋多巴。生长激素释放激素试验用于区别病变部位在下丘脑或垂体。

6. 排除其他疾病所致矮身材。

表12-1　0～18岁儿童身高的第3百分位数(cm)

年龄(岁)	男童	女童	年龄(岁)	男童	女童	年龄(岁)	男童	女童
0.0	47.1	46.6	6.5	111.7	110.6	13.0	145.0	145.0
0.5	64.0	62.5	7.0	114.6	113.3	13.5	148.8	146.7

续 表

年龄(岁)	男童	女童	年龄(岁)	男童	女童	年龄(岁)	男童	女童
1.0	71.5	70.0	7.5	117.4	116.0	14.0	152.3	147.9
1.5	76.9	76.0	8.0	119.9	118.5	14.5	155.3	148.9
2.0	82.1	80.9	8.5	122.3	121.0	15.0	157.5	149.5
2.5	86.4	85.2	9.0	124.6	123.3	15.5	159.1	149.9
3.0	89.7	88.6	9.5	126.7	125.7	16.0	159.9	149.8
3.5	93.4	92.4	10.0	128.7	128.3	16.5	160.5	149.9
4.0	96.7	95.8	10.5	130.7	131.1	17.0	160.9	150.1
4.5	100.0	99.2	11.0	132.9	134.2	17.5	161.1	150.3
5.0	103.3	102.3	11.5	135.3	137.2	18.0	161.3	150.4
5.5	106.4	105.4	12.0	138.1	140.2			
6.0	109.1	108.1	12.5	141.1	142.9			

表 12-2 生长激素分泌功能试验方法

试验用药	方 法	采血时间
胰岛素	0.075 U/kg 静脉推注	用药前与给药后 15、30、60、90、120 分钟测定生长激素、血糖、皮质醇
精氨酸	0.5 g/kg(<30 g)用注射用水配成 5%～10%溶液,30 分钟内静脉滴注	用药前与给药后 30、60、90、120 分钟测定生长激素
可乐定	4 μg/kg,一次口服	同上
左旋多巴	10 mg/kg(<500 mg),一次口服	同上
生长激素释放激素	1～2 μg/kg 静脉推注	同上
溴吡斯的明	1 mg/kg,一次口服	同上

具备上述第 1～4 项和第 6 项,再根据第 5 项确定生长激素完全缺乏或部分缺乏。

【治疗方案】

(一) 一般治疗　充足的睡眠、充足和合理的营养、运动,有助于身高的增长。注意钙、微量元素等补充。对获得性生长激素缺乏症给予病因治疗或处理,有头痛、呕吐等给予对症处理。

(二) 药物治疗　主要引自 2008 年中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组《矮身材儿童诊治指南》。

1. 生长激素替代治疗

(1) 剂量:基因重组人生长激素(rhGH),每日 0.1～0.15 U/kg(每周 0.23～0.35 mg/kg),对于青春发育期患儿、特发性和某些部分性生长激素缺乏症患儿,剂量为每日 0.15～0.20 U/kg(每周 0.35～0.46 mg/kg)(WHO 标准生长激素 1 mg=3.0 U)。

(2) 用法:每晚睡前 1 小时皮下注射 1 次,常用注射部位为大腿中部 1/2 的外、前侧面,每次注射应更换注射点,避免短期内重复而引起皮下组织变性。

(3) 疗程:视需要而定,通常不宜短于 1～2 年,一般治疗持续至骨骺完全融合为止。

(4) 不良反应:常见不良反应为,① 甲状腺功能减低:在开始注射 2～3 个月后发生,可给予左甲状腺素钠纠正。② 胰岛素抵抗:长期、较大量使用生长激素可发生胰岛素抵抗,空腹血糖和胰岛素水平上升,停药数月后可恢复。在疗程中应注意监测,对有糖尿病家族史者和肥胖患儿尤须注意。③ 特发性良性颅内压升高:水钠潴留,血压升高,水肿,可暂停用药,加用小剂量氢氯噻嗪口服。④ 股骨头滑脱、坏死:可暂停生长激素,补充维生素 D、钙片。⑤ 局部红肿或皮疹:在数日内消失,可继续使用。⑥ 诱发肿瘤的可能性:对曾患肿瘤,或有家族性肿瘤发生倾向者,长期使用生长激素需谨慎,治疗中应密切监测血清胰岛素样生长因子-Ⅰ水平,超过正常参照值 2 个标准差者宜暂时停用。有肿瘤或白血病未控制者禁用生长激素,完全控制 5 年以上者可用。

2. 生长激素释放激素 用于下丘脑功能缺陷、生长激素释放激素不足,而垂体生长激素分泌正常的患者。每日 8～30 μg/kg,每日早晚各 1 次皮下注射,疗程 3 个月。

3. 性激素　对伴有性激素不足如小阴茎患儿、体质性青春期生长延迟患儿,或骨龄落后于实际年龄 3 岁以上者,女童在 13 岁,男童在 14 岁,或骨龄达 12 岁时可短时期应用性激素 3～4 个月,促使第二性征发育。男童用长效庚酸睾酮,开始每次 25 mg,每 2～4 周肌内注射 1 次,每 3 个月可增加 25 mg,直至每月 100 mg,每月 1 次。女童用炔雌醇,每日 1～2 μg 口服。或应用倍美力,开始每日 0.3 mg 口服,酌情加至每日 0.625 mg。诺坤复,开始每日 0.25 mg 口服,酌情加至每日 1 mg。应避免大剂量应用,注意防止骨龄过快成熟而有损最终身高。

4. 其他激素　同化激素可促进生长,但有加速骨骺融合的作用,只有在骨龄落后于实际年龄 3 岁以上时与生长激素合用。氟羟甲睾酮,每日 2.5 mg/m^2 口服。氧甲氢龙,每日 0.1～0.2 mg/kg 口服。司坦唑醇(吡唑甲氢龙),每日 0.05 mg/kg 口服。司坦唑醇(康力龙),每日 0.025～0.05 mg/kg 口服。严密观察骨骼成熟的变化。有甲状腺功能减低症者用甲状腺素治疗,参见“先天性甲状腺功能减低症”一节。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗后每 3 个月观察身高、生长速率,监测甲状腺功能、血糖、胰岛素、血清胰岛素样生长因子-Ⅰ和胰岛素样生长因子结合蛋白-3,每年测骨龄

1次。观察性发育情况。疑有颅内病变者应定期复查头颅 MRI 扫描。

2. 治愈标准　身高达到同年龄、同性别平均身高减2个标准差以内或者第10百分位以内。终止治疗指征为生长速率＜2 cm/年、女童骨龄＞14岁，男童骨龄＞16岁，达到治愈标准。

3. 预后与随访　如治疗有效，第1年身高至少增加0.25标准差。生长激素治疗后身高增长加速，皮下堆积的脂肪明显消融，肌肉容量增加，血胰岛素样生长因子-Ⅰ水平升高，食欲改善，活力增加为好转。治疗初1～2年，身高增长最快，平均每年10～12 cm，以后逐渐减慢。一般女童到16岁以后，男童到18岁以后，骨骺逐渐愈合，身高也逐渐停止增长。本病经生长激素治疗后预后良好。

【治疗经验与解析】

1. 应用生长激素治疗的本病患儿，成年身高与开始治疗的年龄、身高及治疗早晚有关。初治年龄越小，效果越好。青春期前治疗较好。骨骺愈合后则生长停止。生长激素治疗初期生长增加效果最好，部分患儿有可能产生生长激素抗体，国内基因重组生长激素有粉剂和水剂两种，后者增长效应稍好，产生抗体更少。有肿瘤及糖尿病倾向患儿应慎用生长激素治疗。在治疗过程中如果发现血糖或糖耐量异常应及时处理。

2. 生长激素在晚上入睡后45～90分钟，即深睡眠时分泌达高峰，超过白日5～7倍。因此，充足的睡眠有助于身高的增长和青春期快速生长。婴儿每日需睡眠14～20小时，学龄前儿童每日需睡眠11～13个小时，学龄儿童每日需睡眠9～10个小时。

3. 某些继发性生长激素缺乏症伴有性早熟者，近年提出采取生长激素联合促性腺激素释放激素类似物治疗，可延长生长时间并改善成年身高。

第二节　尿崩症

尿崩症(diabetes insipidus)是由于多种原因导致下丘脑和垂体抗利尿激素(ADH)分泌不足，或肾脏对ADH反应缺陷而造成的以尿浓缩功能丧失、多饮多尿为特征的临床症候群。根据病因分为：① 中枢性尿崩症：是由于下丘脑及垂体分泌ADH不足所引起；② 肾性尿崩症：由肾脏疾病引起。中枢性尿崩症按病因可分为3类：① 特发性尿崩症：下丘脑视上核及室旁核有退行性病变或发育不全；② 遗传性(家族性)尿崩症：常染色体隐性或性连锁遗传；③ 获得性(器质性)尿崩症：继发于颅内的肿瘤、外伤、手术、感染、血管栓塞、白血病、朗格罕细胞组织细胞增生症、新生儿缺氧缺血性脑病等。肾性尿崩症分为2类：① 先天性：X连锁遗传或常染色体隐性遗传；② 获得性：继发于肾脏疾病、锂或四环素的作用等。

【诊断标准】

1. 多尿、多饮，每日饮水量可达300～400 ml/kg，尿量＞2 L/m²。

2. 尿渗透压＜200 mmol/L或尿比重≤1.005，血浆渗透压＞300 mmol/L或

血钠>145 mmol/L，可诊断为尿崩症。

3. 禁水加压素试验结果，① 如尿渗透压>600 mmol/L 则可排除尿崩症，为精神性多饮。② 如血钠增高>145 mmol/L，血浆渗透压增高>300 mmol/L，尿渗透压<300 mmol/L，尿比重≤1.010，尿渗透压/血浆渗透压之比值<1，可诊断为尿崩症。③ 如尿渗透压 300～600 mmol/L，尿渗透压/血浆渗透压之比值>1，与加压素试验结果相符合后，为部分性中枢性尿崩症。④ 注射垂体后叶素 1 U/m^2 后，尿渗透压较注射前增高>50%为完全性中枢性尿崩症；在 9%～50%为部分性中枢性尿崩症。尿渗透压无变化或较注射前增高<9%为肾性尿崩症。

4. 中枢性尿崩症血浆 ADH 测定降低，肾性尿崩症血浆 ADH 测定升高。

5. 进行头颅 X 线、CT 或 MRI 检查，骨髓检查、肾脏检查等，明确尿崩症的病因。

具有上述第 1～2 项，可诊断为尿崩症；第 3～5 项可确定精神性多饮、完全性中枢性尿崩症、部分性中枢性尿崩症或肾性尿崩症及其病因。

【治疗方案】

（一）一般治疗　根据药物治疗情况合理供应水分，既要防止脱水，也要防止水中毒。减少食盐的摄入。如有脱水、高钠血症应缓慢给水，以免造成脑水肿。对有原发病灶的，应尽早针对病因进行治疗。

（二）抗利尿激素

1. 脱氨右旋精氨酸加压素（DDAVP）　口服制剂商品名弥凝，每片 0.1 mg，每次 0.1～0.3 mg，每晚睡前服 1 次，作用维持 8～12 个小时。在多尿症状复现时也可加至每 8～12 小时 1 次。同时减少饮水，防止水中毒。不良反应少，偶有头痛、腹部不适。滴鼻剂浓度为 100 μg/ml，婴儿开始剂量为每次 0.5 μg，儿童开始剂量为每次 2.5 μg，每晚睡前滴鼻 1 次，必要时在多尿症状复现时，清晨再用 1 次，剂量个体化，可逐渐加至每次 5～15 μg。

2. 鞣酸加压素　即长效尿崩停，为混悬液针剂，每毫升含 5 U。用前稍加温并摇匀，从每次 0.1 ml 开始深部肌内注射，作用可维持 3～7 日，在多尿症状复现时再深部肌内注射 1 次。逐渐加至每次 0.3 ml。同时减少饮水，防止水中毒。不良反应有头痛、恶心、呕吐、腹痛及面色苍白。

（三）非激素药物

1. 氯贝丁酯（安妥明）　可增加 ADH 分泌，增加肾小管对残余的 ADH 的敏感性，用于部分性尿崩症。每日 15～25 mg/kg，分 2～3 次口服。不良反应有食欲不振、恶心、呕吐、肝功能损害。

2. 氢氯噻嗪（双氢克尿塞）　使醛固酮增多，远端肾小管水钠重吸收增多，可减少尿量。用于小婴儿中枢性尿崩症、部分性尿崩症和肾性尿崩症。每日 1～2 mg/kg，分 2～3 次口服，加服氯化钾每日 1～3 g，防止低血钾。同时低盐饮食。

3. 氯磺丙脲　刺激 ADH 释放，促进肾小管对 ADH 的反应。用于部分性中

枢性尿崩症，可以减少饮水量及尿量。对肾性尿崩症无效。每日 150 mg/m²，每日 1 次口服。注意低血糖。

4. 卡马西平　有促进 ADH 分泌作用。用于颅内手术后中枢性尿崩症，也用于对加压素耐药者。每日 10～15 mg/kg，分 2～3 次口服。该药可引起剥脱性皮炎，应慎用。

5. 吲哚美辛　使肾小管对 ADH 的敏感性增加，每日 3 mg/kg，分 2～3 次口服，与氢氯噻嗪同用，用于肾性尿崩症。阿米洛利（氨氯比林）可与氢氯噻嗪同用，治疗肾性尿崩症。

（四）手术治疗　若为颅内占位性病变，可手术治疗。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　应用加压素治疗中，观察尿量、尿比重、饮水量、血钠、血渗透压、血压及临床脱水症状等改变。对原因不明的中枢性尿崩症强调随访，每半年进行一次头颅 CT 或 MRI 检查，以便及早发现颅内占位病变。观察药物不良反应。

2. 预后　由头颅轻度损伤及感染引起的中枢性尿崩症可完全恢复。肿瘤等病因不能根治的患者不能完全治愈。特发性尿崩症一般须坚持药物治疗。

【治疗经验与解析】

1. 加压素有收缩血管作用，有的患儿应用后有暂时性面色苍白、腹痛。加压素过量可引起水中毒，有头痛、高血压、低钠性抽搐、严重时可昏迷。加压素过量引起水中毒时停用加压素，禁饮水，用呋塞米 1～2 mg/kg 静脉推注，同时应用 5% 氯化钠 6 ml/kg 静脉滴注，有脑水肿者应用甘露醇静脉快速滴注。

2. 脱氨右旋精氨酸加压素（DDAVP）剂量应个体化，根据临床疗效进行调整。如效果明显但维持时间短，可适当增加剂量，或于清晨加用 1 剂。注意第 2 剂要在第 1 剂抗利尿作用消失 1 小时后再应用，以免过量引起水中毒。氢氯噻嗪使血容量减少、醛固酮增多、尿量减少，治疗过程中注意低钠饮食，并适当补充钾盐。

第三节　中枢性性早熟

性早熟（precoious puberty）是指女童在 8 岁前、男童在 9 岁前呈现第二性征的发育异常性疾病。中枢性性早熟（central precoious puberty）又称真性性早熟，是由于下丘脑提前增加了促性腺激素释放激素（GnRH）的分泌和释放量，提前激活性腺轴功能，导致性腺发育和分泌性激素，使内、外生殖器发育和第二性征呈现。中枢性性早熟又称 GnRH 依赖性性早熟，其过程呈进行性发展，直至生殖系统发育成熟。中枢性性早熟的病因包括：① 特发性性早熟：无器质性病变，多为女童；② 中枢神经系统器质性病变：如颅内肿瘤、感染等器质性病变所致，多为男童；③ 外周性性早熟转化而来。

【诊断标准】 引自2007年中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组《中枢性(真性)性早熟诊治指南》和2010年卫生部《性早熟诊疗指南(试行)》。

（一）诊断依据

1. 第二性征提前出现,女童8岁前,男童9岁前。

2. 血清促性腺激素水平升高达青春期水平。

(1) 促性腺激素基础值:如果第二性征已达青春中期(Tanner Ⅲ期,见表12-3)程度时,血清促黄体生成素(LH)基础值可作为初筛,如>5 IU/L即可确定其性腺轴已发动,不必再进行GnRH激发试验。

(2) GnRH激发试验:本试验对性腺轴功能已启动而促性腺激素基础值不升高者是重要的诊断手段。用GnRH(戈那瑞林)2.5 μg/kg或100 μg/m^2静脉注射,于注射前、注射后30、60、90分钟采血测LH和尿促卵泡素(FSH)。用放免法测定时,LH峰值>12 IU/L(女)或>25 IU/L(男),LH/FSH峰值比>0.6(两性)可诊断为中枢性性早熟;用免疫化学发光法测定时,LH峰值>5 IU/L(两性),LH/FSH峰值比>0.6(两性)可诊断为中枢性性早熟;如果LH/FSH峰值比为0.3~0.6,应结合临床密切随访,必要时重复试验,以免漏诊。

3. 性腺增大　女童在B超下见卵巢容积>1 ml,并可见多个直径>4 mm的卵泡,子宫长度>3.4~4 cm;男童睾丸容积≥4 ml,并随病程延长呈进行性增大。

4. 线性生长加速。

5. 骨龄超越年龄1年或1年以上。

6. 血清性激素水平升高至青春期水平。

具备上述第1~3项可诊断为中枢性性早熟。第4~6项作为参考。

（二）病因诊断　收集有关病史,排除中枢神经系统病变、感染等,做头颅鞍区的CT或MRI检查排除肿瘤,做其他激素等检查排除外周性性早熟如肾上腺疾病、性腺肿瘤、外源性性早熟、先天性甲状腺功能减低症等,可诊断为特发性性早熟。

表12-3　正常青春期发育的Tanner分期

分期		Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ
女性	乳房	未发育	出现硬结,乳头乳晕稍增大	乳头乳晕更增大,侧面呈半圆状	乳头乳晕增大,侧面观突起于乳房半圆上	成人型
	阴毛	未发育	少许稀疏直毛,色浅,限阴唇处	毛色变深,变粗,至耻骨联合上	限于阴阜,接近成人	倒三角形
	其他			出现腋毛	初潮	



续　表

分期		Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ
男性	睾丸	2～3 ml	4～8 ml	10～15 ml	15～20 ml	25 ml
	阴茎	未发育	阴茎稍增大	阴茎增长	粗大,龟头发育	达成人大小
	阴囊	未发育	阴囊变红、薄,起皱纹	阴囊变薄,色素沉着,皱褶增加	阴囊变黑,皱褶增加,下垂	达成人大小
	阴毛	未发育	少许稀疏直毛,色浅,限阴茎根部	毛色变深,变粗,至耻骨联合上	硬,多,卷曲,接近成人	菱形分布至脐部、大腿
	其他			声音变调,出现胡须、腋毛	遗精	

【治疗方案】

(一)一般治疗　营养平衡,尽量从天然的动、植物食物中直接摄入营养。营养过剩、脂肪过多易促进性发育。避免摄入含有性激素的食物及药物,尽量避免进食含有激素的滋补保健食品。孕妇及乳母不用含性激素的补品及护肤品,避免孩子误服避孕药。加强体育活动,在夏季注意减少紫外线的照射,过多的紫外线照射可能促进性发育。

(二)GnRH 类似物　引自 2007 年中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组《中枢性(真性)性早熟诊治指南》和 2010 年卫生部《性早熟诊疗指南(试行)》。缓释型 GnRH 类似物(GnRHa)如曲普瑞林(达必佳,达菲林)、布舍瑞林、醋酸亮丙瑞林(抑那通),可抑制垂体促性腺激素的释放,使第二性征减退和月经停止,推迟骨骺融合时间,减慢骨龄增长,改善因骨龄提前而减损的成年身高。但并非所有的特发性中枢性性早熟都需要治疗。

1. 应用指征　生长潜能明显受损和同时还有生长潜能的患儿,即骨龄明显超前而骺端尚未开始融合者。具体如下:① 骨龄≥年龄 2 岁;女童≤11.5 岁,男童≤12.5 岁;② 预测成年身高女童<150 cm,男童<160 cm,或低于其遗传靶身高减 2 个标准差者;③ 骨龄/年龄>1,骨龄/身高年龄>1,或以骨龄判断的身高小于正常人群参照值 2 个标准差;④ 性发育进程迅速,骨龄增长/年龄增长>1。

2. 慎用指征　有以下情况时改善成年身高的疗效差,应慎用:① 开始治疗时骨龄,女童>11.5 岁,男童>12.5 岁;② 遗传靶身高低于正常参考值 2 个标准差者。应考虑其他导致矮身材原因。

3. 不宜应用指征　有以下情况者单独应用 GnRHa 治疗对改善成年期身高效果不显著:① 女童骨龄>12.5 岁,男童骨龄>13.5 岁;② 女童初潮后或男童遗精后 1 年。

4. 不需应用指征　① 性成熟进程缓慢(骨龄进展不超越年龄进展)者对成年身高影响不大时,不需要治疗;② 骨龄虽提前,但身高生长速度快,使身高年龄大



于骨龄，预测成年期身高不受损。对初评认为暂时不需要治疗者均需定期复查其身高和骨龄变化，定期再评估治疗的必要性，按需制订治疗方案。

5. 应用方法　① 剂量：首剂 80～100 μg/kg 肌内注射，2 周后加强 1 次，以后每 4 周 1 次，剂量 60～80 μg/kg。剂量需个体化，根据性腺轴功能抑制情况(包括性征、性激素水平和骨龄进展)，抑制差者可参照首剂量，最大量为 3.75 mg/次。② 治疗中监测：治疗过程中每 2～3 个月检查第二性征及身高，首剂 3 个月末复查 GnRH 激发试验，如 LH 激发值在青春前期值则表示剂量合适；此后，对女童只需定期复查基础血清雌二醇(E_2)水平或阴道涂片(成熟指数)，男童则复查基础血清睾酮基础水平以判断性腺轴功能的抑制状况。每 6～12 个月复查骨龄 1 次，女童同时复查子宫、卵巢 B 超。③ 疗程：至少 2 年。女童在骨龄 12.0～12.5 岁时宜停止治疗。此时如延长疗程常难以继续改善成年期身高。对年龄较小即开始治疗者，如其年龄已追赶上骨龄，且骨龄已达正常青春期启动年龄(≥8 岁)，预测身高可达到遗传靶身高时可以停药，使其性腺轴功能重新启动，应定期随访。

6. 停药后监测　治疗结束后每半年复查身高、体重和第二性征恢复，以及性腺轴功能恢复状况。女童一般在停止治疗 2 年内呈现初潮。

7. 治疗中生长减速的处理　治疗开始半年如生长速度与治疗前对比改变不明显，半年后一般回落至青春前期的生长速率(5 cm/年左右)，部分患儿在治疗 1～2 年后生长速率＜4 cm/年，此时继续治疗将难以改善其成年期身高，尤其是骨龄已≥12 岁(女)或 13.5 岁(男)时。减少剂量并不能使生长改善，反会有加速骨龄增长的风险。近年国际上多采用 GnRHa 和基因重组人生长激素(rhGH)联用以克服生长减速，但对于骨龄≥13.5 岁(女)或 15 岁(男)的患儿，因骨生长板的生长潜能已耗竭，即使加用 rhGH，生长改善亦常不显著。rhGH 仅在预测成年期身高不能达到其靶身高时使用，剂量为每日 0.15～0.2 U/kg 皮下注射。应用时监测其不良反应。

（三）病因治疗　有中枢神经系统器质性病变的患者应当按照病变性质行相应病因治疗，如鞍区肿瘤的手术治疗，对先天性肾上腺皮质增生症合并中枢性性早熟者应同时给予皮质醇等。下丘脑错构瘤和蛛网膜囊肿，如无颅内压升高表现者暂缓手术，仅按特发性中枢性性早熟处理。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗后每 2～3 个月检查第二性征发育情况，测量身高、生长速率，检查血性激素水平。每 6～12 个月检查骨龄变化，B 超检查子宫、卵巢。观察药物不良反应。女孩用 GnRHa 治疗后初期可出现阴道出血，不必处理。停药后 1 年左右出现阴道出血，2～3 年后有周期性月经。少数人用 GnRHa 治疗后有肝功能异常、消化道反应。

2. 预后　特发性中枢性性早熟经 GnRHa 治疗后除最终身高不如正常人外，对患儿不会造成其他损害。继发肿瘤的性早熟预后取决于肿瘤的性质及手术的

结果,能手术切除肿瘤者有治愈可能,预后较好。术后仍应定期复查,随访观察第二性征的发育。肿瘤手术后部分患儿可转为真性性早熟,此时可以继续用 GnRHa 治疗,但应慎用 rhGH 治疗,因 rhGH 的促生长作用有使肿瘤复发的倾向。

【治疗经验与解析】

1. 以往在治疗性早熟的药物中,甲羟孕酮与环丙孕酮可抑制性腺发育,但不抑制骨成熟加速,不能改善最终身高,并且可抑制肾上腺皮质功能。而达那唑长期应用可产生男性化,酮康唑长期应用可抑制肾上腺皮质功能,并有肝功能损害。因此上述药物均不理想,目前已经淘汰。20 世纪 80 年代以来推荐 GnRHa 治疗,收到良好效果。该药最大优点是阻抑骨成熟加速,最终可使身高增长 3.5～6.5 cm,最多达 10 cm。因此 GnRHa 是目前治疗真性性早熟最理想的药物。如应用 GnRHa 少于 1 年,骨龄仅延缓 4～6 个月,意义不大,因此疗程应在 2 年以上。国外报道疗程达 4～5 年才能使身高有满意的增长。如治疗开始时骨龄已达到 13 岁以上,或骨骺愈合接近完全,再治疗则身高增长的余地已不多,疗效差,应慎用或不用。

2. GnRHa 治疗中部分患者生长减速明显,小样本资料显示联合应用重组人生长激素可改善生长速率或成年身高,但目前仍缺乏大样本、随机对照研究资料,故不推荐常规联合应用,尤其女孩骨龄>12 岁,男孩骨龄>13.5 岁者。

3. 单纯性乳房早发育是部分中枢性性早熟,仅乳房轻度发育,无其他第二性征表现,不伴有生长加速和骨龄提前,血中 E_2、FSH 轻度增高,GnRH 刺激试验试验中 FSH 峰值明显提高(正常青春期女童激发后也会升高),但 LH 升高不明显,多<5 IU/L。多呈自限病程,一般不需药物治疗,但需强调定期随访,小部分患儿可能转化为中枢性性早熟,尤其在 4 岁以后起病者。男性乳房发育症多为生理性增生,见于 13～16 岁男孩,一侧或双侧乳头和乳晕增大,20%伴有疼痛,有时可挤出乳汁样分泌物。一般持续 1～2 年自行消失,不需治疗。偶有病理性男性乳房发育症,见于肝硬化、垂体肿瘤、肾上腺或甲状腺疾病、高泌乳素血症等。

第四节　先天性甲状腺功能减低症

先天性甲状腺功能减低症(congenital hypothyroidism)简称先天性甲低,是由于甲状腺激素产生不足或其受体缺陷导致其作用受阻而引起小儿代谢水平低下、体格和智能发育严重障碍的内分泌疾病。先天性甲低按病因可分为:① 原发性甲减:主要因先天性甲状腺发育异常所致。② 继发性甲减:又称中枢性甲减,主要因下丘脑、垂体病变所致。③ 外周性甲减:主要因甲状腺激素受体功能缺陷所致。④ 暂时性甲减:主要因母体服用抗甲状腺药物或存在促甲状腺素受体阻断抗体,或因母亲和新生儿缺碘或碘过量所致的地方性甲减。

【诊断标准】　主要引自 2011 年中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组《先天性甲状腺功能减低症诊疗共识》。

（一）确诊性检查　测定血清游离 T_4（FT_4）和促甲状腺素（TSH），FT_4浓度不受甲状腺结合蛋白（TBG）水平影响。若血 TSH 增高、FT_4降低，诊断为先天性甲状腺功能减低症。若血 TSH 增高、FT_4正常，可诊断为高 TSH 血症。若 TSH 正常或降低，FT_4降低，诊断为继发性或中枢性甲状腺功能减低症，可进行促甲状腺素释放激素（TRH）刺激试验，注射 TRH 后，TSH 升高为下丘脑性甲减，不升高为垂体性甲减。

（二）分期诊断

1. 新生儿期先天性甲低　① 怀孕时胎动少、过期产、巨大儿，生后可出现黄疸较重或消退延迟、嗜睡、少哭、哭声低下、纳呆、吸吮力差、皮肤花纹（外周循环差）、面部臃肿、前后囟大、便秘、腹胀、脐疝、心率缓慢、心音低钝等。② 生后 3～7 日内初筛和 2～4 周后或体重>2 500 g 时复查，血促甲状腺素（TSH）均>20 mU/L，甲状腺素（T_4）<60 μg/L（77.22nmol/L）。

2. 婴幼儿及儿童期先天性甲低　① 智力落后及体格发育落后，常有严重身材矮小，躯干长四肢短小。② 可有特殊面容（眼距宽、塌鼻梁、唇厚舌大、面色苍黄）、皮肤粗糙、黏液性水肿、反应迟钝、脐疝、腹胀、便秘以及心功能和消化功能低下、贫血等。③ X 线检查骨龄延迟。

【治疗方案】

（一）一般治疗　指导家长做好早期幼儿教育，开发智能，宣传治疗的重要性。饮食中应富于热量、蛋白质，并注意补充维生素等。

（二）甲状腺素治疗　主要引自 2011 年中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组《先天性甲状腺功能减低症诊疗共识》。

1. 指征　① 无论是原发性或继发性先天性甲低，一旦确诊应立即治疗。② 对于新生儿筛查初次结果显示干血滤纸片 TSH>40 mU/L，同时 B 超显示甲状腺缺如或发育不良者，或伴有先天性甲低临床表现者，可不必等静脉血检查结果立即开始治疗。不满足上述条件的筛查阳性新生儿应等待静脉血检查结果后再决定是否给予治疗。③ 对于 TSH>10 mU/L，而 FT_4正常的高 TSH 血症，复查 TSH 后仍然增高者应给予治疗，起始剂量可酌情减量，4 周后根据 TSH 水平调整。④ 对于 TSH 始终维持在 6～10 mU/L 的婴儿的处理方案仍有争议，在出生开始几个月内 TSH 可有生理性升高，对于这种情况的婴儿，需密切随访甲状腺功能。⑤ 对于 FT_4和 TSH 结果正常，而总 T_4降低者，一般不需治疗。多见于 TBG 缺乏、早产儿或新生儿有感染时。

2. 药物与剂量　首选左甲状腺素钠（L－T_4，优甲乐，特洛新）。新生儿期先天性甲低的初始剂量为每日 10～15 μg/kg，婴儿期每日 5～10 μg/kg，1～5 岁儿童每日 5～6 μg/kg，5～12 岁儿童每日 4～5 μg/kg。每日 1 次口服，尽早使 FT_4和 TSH 恢复正常，FT_4最好在治疗 2 周内达到正常，TSH 在治疗 4 周内达到正常。对于伴有先天性心脏病的患儿，初始剂量应减少。对于幼儿及年长儿下丘脑-垂

体性甲低，L－T_4治疗需从小剂量开始。

3. 剂量调整　每个患者对治疗的反应不同，同一个体在不同时间反应亦有差异，取决于残留甲状腺的功能，因此维持剂量必须个体化。血FT_4应维持在平均值至正常上限范围之内，TSH应维持在正常范围内。药物过量可有颅缝早闭和甲状腺功能亢进的表现，如烦躁、多汗等，需及时减量，4周后再次复查。部分高TSH血症患儿在随访过程中可发现血FT_4增高，需逐步减少剂量，直至停药观察。

4. 服用注意事项　对小婴儿，L－T_4片剂应压碎后在勺内加入少许水或奶服用，不宜置于奶瓶内喂药。避免与豆奶、铁剂、钙剂、考来烯胺、纤维素和硫糖铝等可能减少甲状腺素吸收的食物或药物同时服用。

（三）其他药物　对于伴有肾上腺糖皮质功能不足者，需同时给予生理需要量皮质素治疗，防止突发性肾上腺皮质功能衰竭。如有其他内分泌激素缺乏，应给予相应替代治疗。应长期按临床需要补充维生素A、维生素B、维生素C、维生素D、锌、钙剂，贫血者加服铁剂。对家族性甲状腺激素合成障碍、地方性甲减患者应补碘，参见“碘缺乏症”一节。

（四）甲减危象治疗　先天性甲低患儿在感染、气候突然寒冷时可发生甲减危象，有体温不升、低血压、心动过缓、呼吸浅慢、昏迷。左旋三碘甲腺酪氨酸钠（L－T_3）作用迅速，但作用消失较快，用于紧急甲减危象的治疗。治疗措施：① 静脉注射L－T_4 6 μg/kg或L－T_3 2 μg/kg，静脉滴注氢化可的松5 mg/kg；② 保温、吸氧、吸痰，应用抗生素；③ 补液量应小，以免诱发心力衰竭、脑水肿。

（五）黏液水肿心脏病治疗　合并黏液水肿心脏病时，心动过缓，心音低钝，心脏扩大，心包积液，心肌酶谱升高，严重时心力衰竭。心力衰竭时利尿剂、洋地黄治疗无效。应用小剂量L－T_4，1～2个月后心功能可恢复正常，心包积液消失。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗后定期复查血FT_4、TSH浓度，以调整L－T_4治疗剂量。治疗后2周首次进行复查。如有异常，调整L－T_4剂量后1个月再复查。1岁内每2～3个月复查1次，1～3岁每3～4个月复查1次，＞3岁每6个月复查1次。剂量改变后应在1个月后复查。复查的同时进行体格发育评估，包括身高、体重、生长发育曲线等。在1、3、6岁时进行智力发育评估。每6个月至1年复查骨龄。

2. 治疗期限　先天性甲低伴甲状腺发育异常者需终生L－T_4治疗，其他患儿可在正规治疗2～3年后尝试停药1个月，复查甲状腺功能、甲状腺B超或甲状腺放射性核素显像。治疗剂量较大的患儿如要停药检查，可先减半量，1个月后复查。如甲状腺功能正常者，为暂时性甲状腺功能减低症，继续停药并定期随访1年以上，注意部分患儿TSH会重新升高；如甲状腺功能仍异常，则为原发性甲减，需终生L－T_4治疗。

3. 预后　开始治疗的早晚、L－T_4初始剂量和3岁以内维持治疗的依从性等因素与患儿最终智力水平密切相关。先天性甲低患儿如能在生后2周内开始足

量治疗，大部分患儿的神经系统发育和智力水平可接近正常。晚发现、晚治疗者的体格发育可能逐步赶上同龄儿童，但神经系统和精神发育迟缓不可逆。严重的患儿即使早期治疗，仍有发生神经系统后遗症的风险。

【治疗经验与解析】

1. 大多数患儿在治疗后 2～3 周临床症状开始减少，食欲增加，语言活动增多，便秘改善。1～3 个月内症状基本消失，生长发育有明显进步，血 TSH、FT_4、FT_3、T_4、T_3 正常。生后 1 个月内治疗者，大部分智力可达正常。1～3 个月内治疗者 74%的患者智商（IQ）＞90 分，4～6 个月内治疗者仅 33%的患者智商（IQ）＞90 分。药量充足的患儿身高和骨龄可在 1～2 年内达到同年龄正常水平。部分治疗延迟者，即使智力发育落后不明显，也有可能存在程度不等的听、说、操作及认知反应方面的缺陷。

2. 过度甲状腺素治疗，可导致甲亢，不能达到追赶生长，反而促进骨成熟，降低成人终身高。

第五节　甲状腺功能亢进症

甲状腺功能亢进症（ hyperthyroidism）简称甲亢，是由于自身免疫反应、遗传、炎症、肿瘤、碘等原因导致甲状腺分泌大量的甲状腺激素而引起的以代谢亢进、甲状腺肿大及突眼为特征的内分泌疾病。儿童甲亢主要指弥漫性甲状腺肿型甲亢，即 Graves 病，以学龄儿童多见，女孩发病高于男孩。本节主要叙述 Graves 病。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 临床表现　① 基础代谢率增高：食欲亢进，消瘦低热，怕热多汗，心慌气短，烦躁易怒，失眠，注意力不集中，心率增快，收缩期杂音，心脏扩大，大便次数增多。② 弥漫性甲状腺肿大：触诊或 B 超证实，常有血管杂音或震颤。Ⅰ度：甲状腺横径＜3 cm；Ⅱ度：3～5 cm；Ⅲ度：5～7 cm；Ⅳ度：7～9 cm；Ⅴ度：＞9 cm。③ 眼球突出：部分患者一侧或两侧轻至中度突眼。

2. 实验室检查　① 甲状腺功能异常，FT_3、T_3、FT_4、T_4 升高，TSH 降低。② 促甲状腺受体抗体（TRAb）、甲状腺微粒体抗体（TmAb）、甲状腺球蛋白抗体（TgAb）、甲状腺过氧化酶抗体（TPOAb）可阳性或轻度升高。③ 甲状腺放射性核素显像或 B 超检查可了解甲状腺大小、结节性质，除外肿瘤、囊肿。

具备上述两项，排除亚急性甲状腺炎、慢性淋巴细胞性甲状腺炎、医源性甲亢、碘甲亢、甲状腺肿瘤或囊肿、垂体甲亢等，可诊断为 Graves 病。

（二）分型诊断（≥5 岁）

1. 轻型甲亢　基础代谢率（心率＋脉压－111）增加 15%～30%。

2. 中型甲亢　基础代谢率增加 30%～60%。

3. 重型甲亢　基础代谢率增加>60%。

【治疗方案】

（一）一般治疗　保证足够的休息，避免剧烈的活动，早期应卧床休息，防止情绪激动。增加营养，予高热量、高蛋白、高维生素饮食。口服抗甲状腺药物期间避免服用高碘食物或碘剂。

（二）药物治疗

1. 抗甲状腺药物

(1) 甲巯咪唑(他巴唑)：开始治疗时每日 0.5～1 mg/kg，分 3 次口服。剂量可根据病情选用(表 12－4)。① 初治期：轻型甲亢服 4～6 周，中、重型甲亢服 6～8 周，病情基本被控制，心率降至 80～90 次/分，基础代谢率和甲状腺功能降至正常，可进入减量期。② 减量期：每 2～4 周减量 1/3～1/2 继续服用。如仍稳定，3～4 个月逐步减至维持量。③ 维持期：为每日 0.2～0.3 mg/kg 或每日 5～15 mg，最少可每日 2.5～5 mg。维持 1.5～2 年。在血 TRAb 转阴后停药，一般总疗程2～3 年。青春期可适当延长疗程，可 3～6 年。不良反应少，可有皮疹、关节痛、白细胞减少、肝功能异常、肝炎等。

(2) 丙硫氧嘧啶：剂量为甲巯咪唑(他巴唑)10 倍。开始治疗时每日 5～10 mg/kg，分 3 次口服。剂量可根据病情选用(表 12－4)。服用后减量和疗程同他巴唑。甲硫氧嘧啶用法与丙硫氧嘧啶相同。

(3) 卡比马唑：开始治疗时每日 0.4～0.8 mg/kg，分 3 次口服。服用后减量和疗程同他巴唑。不良反应有胃肠道反应、头痛、关节痛、白细胞减少、肝功能异常等。

表 12－4　抗甲状腺药物剂量

甲亢病情	甲巯咪唑(mg/d)	甲(丙)硫氧嘧啶(mg/d)
轻型	10～15	100～150
中型	15～30	150～300
重型	30～40	300～400
维持量	5～15	50～150

2. β受体阻滞剂　可减轻交感神经兴奋症状如多汗怕热、心动过速等。普萘洛尔(心得安)，每日 0.5～1 mg/kg，分 3 次口服。重型可加量至每日 2 mg/kg。

3. 甲状腺素　出现甲状腺功能减低症状时或甲状腺肿明显增大时，可加甲状腺素口服。参见“先天性甲状腺功能减低症”一节。

4. 严重突眼治疗　早期加服泼尼松，每日 1 mg/kg，可配合服用氯化钾。疗程 1～2 个月。

5. 甲亢危象治疗　感染、劳累、手术、创伤等可诱发。表现为高热、烦躁、心动过速、大汗、呕吐腹泻，严重者血压下降、休克。治疗方法：① 丙硫氧嘧啶，每次5～10 mg/kg，每 6 小时口服 1 次，或应用甲巯咪唑，每次 1 mg/kg，每 6 小时口服 1 次。② 口服丙硫氧嘧啶后 1 小时应用复方碘溶液(卢戈液，含碘化钾100 mg/ml)

每次 5～10 滴，每 6 小时口服 1 次。碘化钠 0.25 g 加入葡萄糖生理盐水中静脉滴注。③ 普萘洛尔每次 0.1～0.3 mg/kg，最大量每次 5 mg，静脉缓慢推注。④ 氢化可的松每次 5～10 mg/kg，或甲泼尼龙每次 1.5～2 mg/kg 静脉滴注，每日 1 次。⑤ 吸氧、退热、镇静、补液、控制感染。避免应用乙酰水杨酸类药物。心力衰竭时应用洋地黄制剂。⑥ 如果上述治疗 1～2 日仍无效，可进行血浆置换或血液透析或腹膜透析，去除含大量甲状腺素的血浆。

6. 新生儿甲亢治疗　由于甲亢孕妇的 TRAb 通过胎盘所致。一般轻者不必治疗。症状明显者可用丙硫氧嘧啶，每次 5～10 mg，每 8 小时 1 次，口服 1～2 周。重型加服普萘洛尔每日 1～2 mg/kg，必要时输液、加用糖皮质激素。

（三）外科治疗

1. 甲状腺次全切除术　可在内窥镜下行甲状腺次全切除。适应证：① 药物严重过敏；② 甲状腺肿瘤；③ 结节性甲状腺肿合并甲亢、甲状腺肿大明显压迫气道引起呼吸困难，且服药后甲状腺缩小不明显，或反复发作。术前准备：① 服用抗甲状腺药物 1～3 个月，使甲状腺功能正常。② 复方碘溶液每日 5 滴，服用 1～2 周。③ 普萘洛尔每次 1～2 mg/kg，每 6 小时 1 次，从术前 4 日服至术后第 7 日。

2. 甲状腺血管栓塞术　用于巨大甲状腺，或不宜手术治疗者。该方法安全简便，疗效好，并发症少。

3. 经皮注射乙醇术　对甲状腺结节经皮注射乙醇，可使结节缩小消失。

（四）放射性 ^{131} 碘治疗　儿童不宜。一般认为 17 岁以上才考虑该方法。放射性 ^{131} 碘治疗用于不适于手术治疗的患者。易引起一过性或永久性甲状腺功能减退，需用甲状腺素终身替代治疗。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗后观察情绪、心率、食欲、体重、排便等，以及突眼、甲状腺肿大的改善。定期检测甲状腺功能、基础代谢率。于用药后第 1～3 个月每月复查甲状腺功能、甲状腺抗体。待甲状腺功能及代谢指标恢复正常，再减少抗甲状腺药物剂量，维持甲状腺功能正常。以后第 1 年每 3 个月，第 2 年后每 6 个月复查甲状腺功能 1 次，复查 TRAb 至 TRAb 转阴。一般至少用药 3 年。青春期患者，应维持用药度过青春期后，查甲状腺功能正常，TRAb 转阴性再考虑停药。手术治疗的并发症为甲减，随访监测甲状腺功能，应用甲状腺素替代治疗。药物治疗开始第 1 个月，每周 1～2 次检查白细胞计数，以后每 2～4 周复查血象，每 1～3 个月检查肝功能。

2. 预后　患者应用抗甲状腺药物 3～4 周临床症状即可改善，2～3 个月症状可控制。50%～66%患儿药物治疗后可使病情长期缓解。影响预后的因素有患者年龄、甲状腺大小、甲亢病因及遗传因素。初次治疗后反应好、需要药物剂量小的患者预后好，复发少。血清 TRAb 持续阳性者易复发。青春期情绪紧张等不良刺激可诱发疾病复发。病程越长者越易复发。复发者最快出现在停药后半个月，

最慢在2年5个月，平均在停药后1年。复发后再用药物治疗虽然有效，但仍有复发可能，需用改用其他治疗方法如手术治疗。

【治疗经验与解析】

1. 在药物治疗中，如无停药指征不能轻易停药。间断服药可增加复发的概率。抗甲状腺药物剂量过大时，可引起甲减，由于甲减对垂体TSH的反馈抑制作用减弱，TSH升高反而使甲状腺较快肿大，并使突眼加重。如果治疗中体重过度增加、水肿、甲状腺增大、畏寒、肌肉痉挛，提示甲减，应复查甲状腺功能，减少抗甲状腺药物剂量，加用甲状腺素。

2. 硫脲类药物的严重不良反应是粒细胞缺乏症。如未及时诊断治疗，可以致命。多发生在用药后4～8周，伴咽喉痛、发热，偶有腹痛。可逐步发生或在1～2日内突然出现。因此，在服药后应每周监测1～2次白细胞，并告知患者，如有发热、咽喉痛立即停药并报告医生。如白细胞$<4\times10^9$/L或粒细胞$<1.5\times10^9$/L，应停药观察。可应用粒细胞集落刺激因子或糖皮质激素。白细胞回升后可换用另一种抗甲状腺药物，如甲巯咪唑改为丙硫氧嘧啶，丙硫氧嘧啶改为甲巯咪唑或卡比马唑，卡比马唑改为甲巯咪唑等。

3. 碘并不抑制甲状腺素的合成，但可抑制甲状腺素释放。单独用碘剂口服治疗甲亢时，数周内有效，以后出现“脱逸”现象，碘的治疗作用消失。这时由于甲状腺内有大量激素储存，再改用抗甲状腺药物治疗效果差。停用碘剂后甲亢加重。因此，一般不宜用碘剂治疗。由于碘作用迅速，仅应用于甲亢危象的治疗。碘可以减少增生的甲状腺的血液供应，因此可用于手术前准备，以便手术。在抗甲状腺药物治疗期间，摄入含碘高的食物或服用碘剂，可降低甲状腺对药物的反应性，因此应用抗甲状腺药物期间，应该停用含碘高的食物或碘剂。

4. 甲亢危象时，应用丙硫氧嘧啶的疗效优于甲巯咪唑。因为丙硫氧嘧啶可使T_4在周围组织内转化为T_3减少，故见效较快。

第六节　亚急性甲状腺炎

亚急性甲状腺炎(subacute thyroiditis)是与流感病毒等病毒感染、遗传易感性等有关的，以甲状腺出现巨细胞肉芽肿为特征的亚急性甲状腺变态反应炎性疾病。本病可见于女性青少年，多为自限性。

【诊断标准】

1. 临床表现　① 上呼吸道感染前驱症状：起病前1～3周常有上呼吸道病毒感染等病史。② 甲状腺区特征性疼痛：甲状腺区疼痛和压痛，咀嚼吞咽时疼痛加重。转颈、吞咽动作可加重，常放射至同侧耳、咽喉、下颌角、颏、枕、胸背部等处。③ 甲状腺肿大：弥漫或不对称轻、中度增大，多数伴结节，质地较硬，触痛明显，可一侧肿大以后双侧或转移另一侧。

2. 甲状腺功能变化表现　① 甲状腺毒症期：发病初期部分患者体重减轻、怕

热、心动过速等，血 T_4、T_3 升高，TSH 降低，甲状腺摄碘率降低，血沉增快；② 甲减期：部分患者进入功能减退阶段，出现水肿、怕冷、便秘等症状，T_4、T_3 浓度降低，TSH 升高；③ 恢复期：多数患者数周至数月甲状腺素水平和甲状腺摄碘率逐渐恢复正常。仅少数成为永久性甲减。

3. 其他辅助检查　白细胞计数正常或轻度升高。高敏 C-反应蛋白水平通常升高。甲状腺过氧化物酶抗体（TPOAb）、甲状腺球蛋白抗体（TgAb）阴性或低滴度阳性。血清甲状腺球蛋白（Tg）增高，甲状腺 B 超可见肿大与低密度病灶。

具备上述三项，排除急性化脓性甲状腺炎、桥本甲状腺炎、Graves 病等，可诊断本病。

【治疗方案】

（一）一般治疗　卧床休息，甲状腺疼痛剧烈者局部可置冰袋。流质或半流质饮食。

（二）药物治疗

1. 轻症　应用非甾体类抗炎药物。阿司匹林，每次 5～10 mg/kg，每日 3 次口服，或吲哚美辛（消炎痛），每次 0.5～1 mg/kg，每日 3 次口服。疗程 2 周左右。

2. 重症　疼痛严重、发热、血沉快者应用糖皮质激素。泼尼松每日 1～2 mg/kg，分为 3 次口服。应用 1～2 周症状缓解后缓慢减量，至每日 0.25～0.5 mg/kg时维持，总疗程 4～8 周，血沉和甲状腺摄碘率恢复正常可停药。过早停药可复发，但重复应用仍有效。

3. 甲亢症状　普萘洛尔（心得安），每日 0.5～1 mg/kg，分 3 次口服。

4. 甲减症状　应用甲状腺素可替代甲减，抑制 TSH 和甲状腺肿大。应用左甲状腺素钠，每日 1～2 μg/kg，分 1～2 次口服。或应用干甲状腺素片，每日40～80 mg。发生永久性甲减者，须长期替代治疗。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗后观察体温、甲状腺肿大与疼痛情况。复查甲状腺功能、血沉、TSH、甲状腺摄碘率、B 超等。

2. 预后　本病病程长短不一，自数周至半年以上，一般为 2～3 个月。经过治疗后预后良好。部分患者可复发，但复发后治疗有效，最终痊愈。

【治疗经验与解析】

1. 本病有血清甲状腺激素浓度升高与甲状腺摄碘率降低的双向分离现象，本病的甲状腺细胞炎性损伤造成摄碘率降低，而储存在甲状腺滤泡内的甲状腺素漏出，造成高甲状腺素血症。甲状腺细胞炎性损伤修复后，高甲状腺素血症消失。因此，本病的甲亢症状多为一过性，无需应用抗甲状腺药物，也不宜应用放射性 ^{131}碘治疗或手术治疗，否则易导致永久性甲减。

2. 糖皮质激素对本病有迅速的疗效。患者往往在症状消失后自行停药，可造成病情反复。因此坚持治疗的疗程有重要意义。一般疗程在 4～8 周，个别重症

者可 8～12 周。与急性化脓性甲状腺素区别不清时，不应冒然应用糖皮质激素。

第七节　慢性淋巴细胞性甲状腺炎

慢性淋巴细胞性甲状腺炎(chronic lymphocytic thyroiditis)又称自身免疫性甲状腺炎、桥本甲状腺炎、桥本病(Hashimoto's disease)，是由于抑制性 T 细胞的遗传性缺陷所导致的依赖于抗甲状腺抗体和细胞免疫的、以甲状腺淋巴细胞浸润为特征的器官特异性自身免疫性疾病。本病多见于 6～16 岁儿童，女性多于男性，是儿童和青少年甲减最常见的原因，在儿童多有自限性，病程长或反复发作者的发展趋势是永久性甲减。

【诊断标准】　主要引自北京协和医院《桥本甲状腺炎诊断标准》。

1. 临床表现　① 弥漫性对称性甲状腺肿大，无疼痛或压痛，可有胀感；② 甲状腺功能可正常、亢进或减低；③ 可合并其他自身免疫性疾病；④ 血沉增快，球蛋白升高，白蛋白减少。

2. 抗甲状腺抗体　① 凡患者具有典型的临床表现，只要其血中抗甲状腺球蛋白抗体(TgAb)或抗甲状腺过氧化酶抗体(TPOAb)阳性，即可诊断；② 临床表现不典型者，需要有高滴度的抗甲状腺抗体测定结果才能诊断，即用放射免疫法测定上述两种抗体时，连续 2 次结果≥60%；③ 同时有甲亢表现者，上述高滴度的抗体持续存在半年以上；④ 如临床疑有本病，而检测血中抗体滴度不高或为阴性者，必要时应做针吸或活检的组织病理学检查，病理示甲状腺弥漫性淋巴细胞浸润可确诊。

【治疗方案】

（一）一般治疗　无临床症状，甲状腺功能正常的不需要治疗，可随诊观察，每 6～12 个月复查 1 次甲状腺功能。注意休息。加强营养，予高热量、高蛋白、高维生素饮食。限制含碘食物，有甲亢时禁食含碘食物。限制碘摄入量在安全范围(尿碘 100～200 μg/L)有助于阻止甲状腺自身免疫反应的进展。

（二）药物治疗

1. 甲状腺素　适应证：① 临床甲减，TSH ＞20 mU/L 者；② 亚临床甲减，TSH ＞10 mU/L 者；③ 亚临床甲减，TSH 在 5～10 mU/L 之间，同时存在甲状腺肿大、TPOAb 阳性或伴其他自身免疫性疾病者。左甲状腺素钠，每日 2.5～5 μg/kg，或每日 50～100 μg。或干甲状腺素，每日 40～120 mg。甲状腺激素替代治疗的总原则是个体化，从小剂量开始，缓慢加量，长期维持甲状腺功能检查在正常范围内，至少服用 1～2 年以免甲减复发。

2. 其他药物　① 出现假性甲亢(有心悸、多汗、烦躁等，而血 T_3、T_4 正常)，可应用 $β_2$ 受体阻滞剂普萘洛尔或镇静剂治疗。② 出现真性甲亢，即有明显的 T_3 升高，TSH 降低，且应用普萘洛尔后不能控制症状者，可小剂量应用硫脲类抗甲状腺

药物，疗程宜短，一般1～2年，并监测甲状腺功能，防止甲状腺功能减低。③ 如为亚急性起病，甲状腺迅速增大伴有疼痛者，可先予阿司匹林等非甾体抗炎药止痛，如效果不佳可予泼尼松，每次5～10 mg，每日3次口服，1～2周后逐渐减量，每周递减5 mg/d，直至停药，总疗程4～6周。

3. 局部免疫调节治疗　甲状腺内局部注射糖皮质激素，可抑制自身免疫致病过程，缓解患者甲状腺肿大、水肿等临床症状，降低甲状腺自身抗体水平和TSH、改善甲状腺功能，预防患者由亚临床甲减进展为临床甲减，对患者下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能无明显抑制作用。方法为在双侧甲状腺叶各注入地塞米松5 mg，每周局部注射1次，连续5～10次为1个疗程。其长期疗效尚有待研究。

（三）外科治疗　本病为自身免疫性疾病，发展趋势是永久性甲减，任何不恰当的手术治疗都将加速甲减的进程，手术并不能从根本上治疗本病。首选药物治疗，药物治疗无效时，有以下情况可考虑手术治疗：

1. 甲状腺肿大，伴有明显压迫症状，药物治疗无效者。

2. 并发Graves病且反复发作，药物治疗无效者。

3. 不能排除并发甲状腺癌的情况：① 有头颈部放射线暴露史、骨髓移植前的全身照射史、甲状腺癌家族史或14岁前有放射线接触史；② 甲状腺结节生长迅速，有声音嘶哑、声带麻痹及同侧颈部淋巴结肿大、固定；③ 超声提示甲状腺结节有微小钙化灶、低回声、血管丰富等特点；④ 甲状腺细针穿刺细胞学检查提示或怀疑甲状腺癌。术前明确诊断，有针对性地选择手术方式。大多数患者术后可能发生不可逆的甲减，应当持续应用甲状腺素，使血TSH保持在正常范围。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　每3～12个月复查1次甲状腺功能及甲状腺抗体，观察甲状腺肿大程度及症状。年龄越小，检查间隔时间越短。药物剂量调整1个月后就应检查TSH、游离T_4的水平。甲状腺功能检查结果正常的患儿应每6个月检查1次，以确保没有发生甲状腺功能减退。1年后应每年检查1次。

2. 预后　本病在儿童多为自限性，甲减时经甲状腺素治疗，甲状腺抗体转阴后，维持甲状腺功能正常稳定后可停药观察。相当一部分患儿甲状腺肿可缩小至恢复正常。本病发生甲减的机会随病程延长而增加，如果反复出现甲减，则需终身服药替代治疗。

【治疗经验与解析】

1. 半数本病患者甲状腺功能正常，甲亢、甲减各占约1/4，可先为甲亢，以后转为持久性甲减，部分甲减也可在数年后转变为甲亢。治疗取决于对甲状腺功能测试的结果。甲状腺功能减退，有明显的高TSH和低游离T_4水平的患儿需要用左甲状腺素治疗，剂量取决于年龄，应监测TSH水平，调整剂量，以维持其在正常范围内。

2. 国外学者曾主张在甲亢期患者应用泼尼松治疗，1个月后逐渐减量停药，

可减少甲状腺激素生成，减少 T_4 转化为 T_3，降低甲状腺抗体效价，从而减轻甲亢的临床症状。该方案可使甲亢期缩短，但不能防止甲减的发生，停药后易复发。目前多数学者认为，全身应用糖皮质激素不良反应较大，即使在甲亢期一般也不建议应用泼尼松治疗。

3. 近来有学者认为，他汀类药物通过促进体内 Th2 细胞因子上调和诱导淋巴细胞凋亡，降低自身免疫反应，减少甲状腺细胞的破坏。应用他汀类药物治疗本病的亚临床甲减患者 8 周后，甲状腺功能可明显改善，血清游离 T_3、T_4 水平升高，TSH 水平降低。其长期疗效尚有待研究。也有学者应用干扰素治疗，疗效明显优于泼尼松对照组。干扰素可以阻止自身抗体形成，从而阻止多种抗甲状腺抗体对甲状腺细胞膜的破坏。

第八节　先天性肾上腺皮质增生症

先天性肾上腺皮质增生症(congenital adrenal hyperplasia，CAH)是由于肾上腺皮质激素合成过程中某种酶的缺陷造成盐皮质激素、糖皮质激素或性激素等失调的常染色体隐性遗传性疾病。本病女孩发病高于男孩，发病常有家族性。酶缺陷一方面导致盐皮质激素终末产物醛固酮、糖皮质激素终末产物皮质醇不足，前者不足可引起一系列失盐的表现，而皮质醇不足可反馈地引起垂体分泌促肾上腺皮质激素(ACTH)增多，刺激肾上腺皮质增生，ACTH 有弱的促黑激素作用，导致色素沉着；另一方面，酶缺陷又导致盐皮质激素、糖皮质激素、性激素合成途径的中间产物堆积，引起女性男性化或性幼稚、男性假性性早熟或女性化或伴有高血压等表现。

【诊断标准】

1. 临床表现　① 单纯男性化型：女童出生时男性化，假两性畸形。男童出生 6 个月后生长加速、性早熟。无失盐症状。② 失盐型：除有单纯男性化型表现外，出生第 1 周可拒乳、呕吐、腹泻、脱水和酸中毒，低血钠、高血钾。多有色素沉着。③ 非典型型：男童有单纯男性化型表现，但程度较轻，伴有不同程度高血压。女孩初潮延迟，原发性闭经，多囊卵巢综合征，多毛症，不孕症。

2. 实验室检查　常见的 6 种酶缺陷见表 12－5。

表 12－5　先天性肾上腺皮质增生症常见 6 种酶缺陷的诊断

	21 羟化酶缺乏症	11β 羟化酶缺乏症	17α 羟化酶缺乏症	3β 羟类固醇脱氢酶缺乏症	18 羟化酶缺乏症	类脂性肾上腺皮质增生
女性假两性畸形和男性性早熟	有	有	无	男、女性假两性畸形	无	无

续 表

	21羟化酶缺乏症	11β羟化酶缺乏症	17α羟化酶缺乏症	3β羟类固醇脱氢酶缺乏症	18羟化酶缺乏症	类脂性肾上腺皮质增生
男性假两性畸形和女性性幼稚	无(非典型型女性性幼稚)	无	有	男、女性假两性畸形	无	有
失盐型表现(低钠、低氯、高钾)	失盐型有,单纯男性化型无	无	无	有(非典型型无)	有	有
钠潴留(高钠、低钾、碱中毒)	无	有(非典型型无)	有	无	无	无
高血压	无	有	有	无	无	无
血皮质醇	下降或正常	下降	下降	下降	升高	下降
血醛固酮	下降或正常	下降	下降或正常	下降	下降	下降
血睾酮	升高	升高	下降	男下降女升高	正常	下降
血脱氢异雄酮	正常或升高	正常或升高	下降	显著升高	正常	下降
血雄烯二酮	显著升高	升高	下降	升高	正常	下降
血17羟孕酮	显著升高	升高	下降	正常或升高	正常或升高	下降
血11去氧皮质酮,11去氧皮质醇	下降	显著升高	显著升高	正常或下降	正常或升高	下降
血肾素	正常或升高	显著下降	显著下降	升高	正常或升高	升高
血血管紧张素	升高	下降	下降	升高	升高	升高
尿17酮类固醇	显著升高	显著升高	显著下降	下降或正常	正常	下降
尿17羟类固醇	下降	显著升高	显著下降	显著下降	正常	下降
尿孕三醇	显著升高	升高或正常	下降	下降	正常	下降
基因突变	CYP21B	CYP11B1	CYP17	HSD3B2	CYP11B2	CYP17

具备上述临床表现之一,符合表12-5中某种类型的表现,可诊断为本病。

【治疗方案】

(一)一般治疗　纠正水与电解质、酸碱平衡紊乱。呕吐严重时可鼻饲。

（二）药物治疗

1. 肾上腺皮质激素

（1）治疗原则：① 诊断后立即应用；② 药物剂量因人而异，治疗个性化，应激情况时应加大剂量；③ 女性患者及失盐型男女患者应终生治疗，单纯男性化型的男性患者在进入青春期和成年后可酌情停药。

（2）药物选择：① 21 羟化酶缺乏症单纯男性化型用糖皮质激素，如肾素高可合用盐皮质激素。② 非典型 21 羟化酶缺乏症、非典型 3β 羟类固醇脱氢酶缺乏症用糖皮质激素，通常不用盐皮质激素，应激时可应用。③ 21 羟化酶缺乏症失盐型、典型 3β 羟类固醇脱氢酶缺乏症、类脂性肾上腺皮质增生应用糖皮质激素，同时加用高盐饮食和盐皮质激素。④ 11β 羟化酶缺乏症、17α 羟化酶缺乏症有钠潴留和高血压，用糖皮质激素，通常不用盐皮质激素，应激时必要可应用。⑤ 18 羟化酶缺乏症仅应用盐皮质激素即可。⑥ 无症状的非典型 21 羟化酶缺乏症（隐性 21 羟化酶缺乏症）的患儿常不需治疗，但应严密检测有无雄激素过量的证据（尿 17 酮类固醇升高），如出现则给予治疗。

（3）糖皮质激素：替代皮质醇不足，抑制 ACTH，抑制睾酮分泌，改善男性化症状。首选氢化可的松每日 10～20 mg/m^2，分 2～3 次口服，2/3 量晚间服，1/3 量分次白天服。泼尼松和泼尼松龙可抑制生长，仅可用于年长儿，泼尼松每日 5 mg，青春期每日 7.5～10 mg，分 2 次口服。地塞米松因无潴钠作用，且明显抑制生长，故不适用于生长发育期患儿，但对晚期发病的非典型、钠潴留、高血压的年长儿，可以使骨骺延缓愈合，每日 0.25～0.5 mg 口服，每日 1 次。在感染、手术等应激情况下须将氢化可的松剂量增加 2～3 倍。

（4）盐皮质激素：采用氟氢可的松每日 0.06 mg/m^2，或每日 0.05～0.2 mg，也可用醋酸去氧皮质酮（DOCA），每日 1～2 mg 肌内注射，此外应给予氯化钠口服，每日 0.1～0.2 g/kg，或每日 2～5 g。

2. 急性肾上腺危象的治疗　肾上腺危象只发生在未经治疗的失盐型婴儿，一旦确诊并及时治疗则不会影响生命。① 5%葡萄糖盐水 20 ml/kg 于 1 小时内静脉滴注，根据病情 24 小时内继续输入生理盐水或 2∶1 等张含钠液 60 ml/kg。氯化钠每日 0.1～0.2 g/kg，每日最大量可达 4～8 g。② 琥珀酸氢化可的松 10 mg/kg 加入生理盐水快速静脉滴注。DOCA 1～2 mg，每日 1 次肌内注射，或氟氢可的松每日 0.05～0.1 mg 口服。③ 伴休克时可输血浆 10 ml/kg 和 5%葡萄糖糖盐水；应用升压药如间羟胺 20 mg 加入 5%葡萄糖盐水 250 ml 静脉滴注，根据血压调节滴速。④ 防治感染，病情严重时可应用抗生素，如头孢菌素类药物。⑤ 在治疗中不可应用含钾液体、含钾抗生素或库存血，以免加重高血钾，造成心律不齐而危及生命。高血钾一般不需降钾处理，应用盐皮质激素和氯化钠后可自行纠正。对于致命性高钾血症（血钾＞8 mmol/L），应用 5%碳酸氢钠 2～5 ml/kg、10%葡萄糖酸钙 0.5～1 ml/kg 稀释后缓慢静脉推注。沙丁胺醇 5 μg/kg，静脉滴注或雾

化吸入，可降低钾 1 mmol/L，30 分钟后见效，持续约 2 小时，使用期间监测血压。可加用胰岛素 2 U，溶于 25％葡萄糖液 20 ml 中静脉滴注。

3. 性激素　类脂性肾上腺皮质增生、3β 羟类固醇脱氢酶缺乏症、17α 羟化酶缺乏症均有性激素合成不足，女性患者应在青春发育年龄 12～14 岁后适当补充雌激素，以促进女性第二性征的发育。可采用雌-孕激素治疗维持正常人工周期。男性患者由于睾丸不发育，隐在腹腔内，应尽早切除，以防恶变，切除后可终身服用睾酮制剂。

（三）手术治疗　女孩阴蒂增大、激素治疗不能减退者，可手术治疗，一般在 2～4 岁内进行。不宜太早，以免复发。也不宜太晚，以免影响性心理。

【疗效观察与随访】

1. 调整药量　替代治疗的用药量既要抑制雄激素的产生，又要不影响生长发育。药物因人而异，必须根据生长曲线、骨龄、血 17 羟孕酮、肾素及雄激素情况综合分析加以调整。治疗后患儿生长发育趋向正常、骨成熟速度正常，血 17 羟孕酮、血睾酮、尿 17 酮类固醇、血钾、血钠浓度正常，血压维持正常水平为好转。观察项目如下：

（1）身高与骨龄：每 6 个月至 1 年测定身高与发育情况，进行 X 线腕骨片及长骨骺端摄片检查。目标应使骨龄的增长和年龄的增长一致，合适的药量下骨成熟速度正常。生长速度减慢及骨骺早闭说明药物过量。

（2）激素：应用糖皮质激素期间，定期监测血 17 羟孕酮、尿孕三醇及尿 17 酮类固醇。开始治疗时每 1～2 周测定 1 次，病情稳定后可 3 个月至 1 年测定 1 次。调整剂量，维持尿 17 酮类固醇，＜2 岁 0.5～1.5 mg(1.7～5.2 μmol)/24 小时，2～6 岁 2～4 mg(6.9～13.8 μmol)/24 小时，6～12 岁 4～8 mg(13.8～27.7 μmol)/24 小时，＞12 岁 8～16 mg(27.7～55.4 μmol)/24 小时。维持尿孕三醇，＜1 岁＜0.1 mg(0.3 μmol)/24 小时，1～5 岁＜0.3 mg(0.9 μmol)/24 小时，＞5岁＜0.5 mg(1.5 μmol)/24 小时。血 17 羟孕酮＜2.4 mmol/L 为治疗过量，＞3.0 mmol/L为药量不足。

（3）血钾、钠与肾素：失盐型血钾、钠浓度正常、血压维持正常水平，说明药量合适。盐皮质激素用量需监测血浆肾素活性。

（4）性征：皮质激素治疗后卵巢功能恢复，月经来潮，乳房发育。女孩 16 岁还无月经初潮，可能是药量不够。

2. 观察药物不良反应　长期糖皮质激素应用过量，可产生库欣综合征、骨质疏松、高血压、糖尿病等不良反应。

3. 预后　除类脂性肾上腺皮质增生、3β 羟类固醇脱氢酶缺乏症外，如果早期治疗，可获得正常的生长发育，预后尚好，最终达到成人应有的身高。如治疗不能在早年开始，可影响最终的身高。失盐型男孩最易延误诊断而致身材矮小。婴儿早期得到诊断后，如治疗时应用糖皮质激素过量，也常引起矮小。多数患者的最

后高度在正常的低限。治疗得当，两性均可有正常的青春发育和生育功能。未治疗或治疗不当的男孩，青春期成熟提前，出现睾丸增大和精子成熟，或者睾丸发育欠佳和成年后患无精子或少精子症。未治疗女孩可见月经初潮延迟或无月经。

【治疗经验与解析】

1. 糖皮质激素治疗的目的，一是补充患者所缺乏的皮质醇，二是抑制亢进的ACTH分泌。用药量既要能抑制ACTH分泌，使雄激素减少，又要不影响生长发育。如剂量不足，雄激素产生仍多，骨骺早期愈合，最终身材矮小，并使女性不育；如剂量过大，产生负氮平衡、库欣综合征、骨质疏松，抑制生长发育，也使最终身材矮小。首选氢化可的松口服，高血压者可用地塞米松口服。17α羟化酶缺陷患者治疗首选地塞米松，以抑制过多的盐皮质激素。泼尼松、甲泼尼龙、地塞米松可抑制生长，在骨骺未愈合的儿童不宜使用。新生儿开始治疗的糖皮质激素剂量宜大些，使其足以抑制ACTH分泌。婴幼儿糖皮质激素剂量不宜过大，过大可影响婴儿的骨骼生长与发育。儿童口服剂量要稍大于生理需要量(每日6～8 mg/m^2)。患儿>16岁时，骨骺已愈合，可在睡前服用1次长效的地塞米松，以抑制次日清晨的ACTH分泌，这比白天服用2次短效的氢化可的松效果好。

2. 皮质激素替代治疗为本病的基础治疗，但其生长抑制效应与长期的高水平雄激素共同作用限制了患儿的身高增长。尽管患儿病初时身高常超过正常儿，但大多数患儿由于性早熟、骨骺愈合加快而导致最终身材矮小。有学者将生长激素(GH)与促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)联合用于本病的青春期儿童，发现能明显改善患儿的最终身高。

3. 常用的盐皮质激素有氟氢可的松或醋酸去氧皮质酮(DOCA)。这两种药由于在临床上应用少，大部分医院药房无这两种药。糖皮质激素中，有一定潴钠作用的是氢化可的松(皮质醇)。如果其潴钠作用为1，则可的松(皮质素)、泼尼松为0.4，泼尼松龙为0.6，甲泼尼龙为0.5，地塞米松为0。如应用氟氢可的松，潴钠作用为400，应注意0.1 mg的氟氢可的松相当于1.5 mg的氢化可的松，应将氟氢可的松相当于氢化可的松的量计算在氢化可的松的用量之中，以免氢化可的松过量。

第九节　糖尿病

糖尿病(diabetes mellitus)是由于体内胰岛素绝对不足，或靶器官对胰岛素不敏感(胰岛素抵抗)或胰岛素拮抗激素(生长激素、胰高血糖素和糖皮质激素)增多等所引起的以高血糖为主要生化特征的全身慢性代谢性疾病。儿童原发性糖尿病主要分为3类：① 1型糖尿病：98%儿童时期的糖尿病为此型，发病的高峰年龄为5～6岁及11～13岁。男女皆可发病。其发病是在遗传易感性基础上，在外界环境因素作用下引起自身免疫反应，使胰岛β细胞损伤破坏所致。② 2型糖尿病：儿童少见，多为肥胖症儿童。其发病是胰岛素不足与靶器官对胰岛素不敏感(胰

岛素抵抗)所致。③ 其他特殊类型糖尿病:儿童罕见,如遗传性或先天性染色体异常的综合征、内分泌疾病伴有的糖尿病,或药物引起的糖尿病等。

【诊断标准】 引自2005年美国糖尿病学会《糖尿病诊断标准》和1999年WHO《糖尿病诊断标准》。

(一) 糖尿病诊断标准

1. 空腹静脉血浆血糖≥7.0 mmol/L。

2. 餐后任意时刻静脉血浆血糖≥11.1 mmol/L。

3. 口服葡萄糖耐量试验2小时,静脉血浆血糖≥11.1 mmol/L。

具备糖尿病症状(多饮、多尿、多食和体重下降)者,同时具备上述一项(另1日复查核实),可诊断为糖尿病;无糖尿病症状者,需同时具备上述两项,可诊断为糖尿病。如排除继发性糖尿病等,可诊断为原发性糖尿病。如空腹与餐后血浆C肽、胰岛素明显低下,胰岛细胞自身抗体阳性,则诊断为1型糖尿病。糖化血红蛋白≥6.5%,近来已经作为糖尿病诊断的一条重要诊断标准。

(二) 糖尿病前期诊断标准

1. 空腹血糖调节受损(IFG) 空腹静脉血浆血糖为5.6~6.9 mmol/L。

2. 糖耐量减低(IGT) 口服葡萄糖耐量试验2小时静脉血浆血糖为7.8~11.0 mmol/L。

符合上述任一项可诊断为糖尿病前期。

(三) 酮症酸中毒诊断标准 引自2009年中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组《儿童糖尿病酮症酸中毒诊疗指南》。

1. 高危因素 ① 糖尿病控制不佳或以前反复出现糖尿病酮症酸中毒者;② 围青春期女孩;③ 精神异常或患有进食紊乱症;④ 问题家庭的患儿;⑤ 遗漏胰岛素注射;⑥ 无钱就医者;⑦ 胰岛素泵使用不当。

2. 临床表现 ① 脱水;② 深大或叹气样呼吸;③ 恶心、呕吐、腹痛,可类似急腹症;④ 进行性意识障碍或丧失;⑤ 血白细胞增多或核左移;⑥ 血清淀粉酶非特异性增高;⑦ 合并感染时可发热。

3. 生化标准 ① 血糖常>11.1 mmol/L(儿童偶可见血糖正常的酮症酸中毒);② 静脉血pH<7.3,或血HCO_3^-<15 mmol/L;③ 酮血症(血酮体≥4.8 mmol/L)和酮尿症(尿酮体阳性或强阳性)。

4. 严重程度分度 ① 轻度:静脉血pH<7.3,或血HCO_3^-<15 mmol/L;② 中度:静脉血pH<7.2,或血HCO_3^-<10 mmol/L;③ 重度:静脉血pH<7.1,或血HCO_3^-<5 mmol/L。

(四) 酮症酸中毒时脑水肿诊断标准

1. 诊断指标 ① 对疼痛刺激无反应(运动或语言反应);② 去皮层或去大脑强直;③ 颅神经麻痹,特别是颅神经Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ;④ 中枢性呼吸异常,如呻吟样、叹

息样呼吸，气促和潮式呼吸。

2. 主要指标　① 意识状态有改变或意识状态不稳定；② 与血容量或睡眠状态不相称的持续性心率下降（每分钟下降 20 次）；③ 大小便失禁。

3. 次要指标　① 呕吐；② 头痛；③ 嗜睡不易唤醒；④ 舒张压＞90 mmHg；⑤ 年龄＜5 岁。

符合诊断指标中一项加主要指标中两项，或者符合主要指标中一项加次要指标中两项，可诊断脑水肿。

（五）高糖高渗状态诊断标准

1. 血糖＞33.3 mmol/L。
2. 动脉血 pH＞7.3。
3. 血 HCO_3^-＞15 mmol/L。
4. 血、尿酮体少量（无或微量）（血 β 羟丁酸正常为 1±0.2 mmol/L）。
5. 血渗透压＞320 mmol/L。
6. 意识混沌、恍惚或昏迷。

【治疗方案】

（一）一般治疗

1. 计划饮食　严格按计划，按时定量。维持正常血糖，满足生长发育和活动的需要，在适当限制的原则下灵活掌握。

（1）热量分配：每日热量（kcal）＝1 000＋年龄×（70～100）。全天热量分为 3 大餐和 3 次点心，早餐占总热量 2/10，午餐和晚餐各占 3/10，上午和下午的餐间点心各占 0.5/10，睡前点心占 1/10。

（2）食物选择：热量分配糖占 50%～55%，蛋白质占 15%～20%，脂肪占 30%。食物选择中蛋白质以动物蛋白质为主，脂肪以植物油为主，每日应摄入足够蔬菜。饮料以开水为好，不喝含糖饮料。每日的食物和营养成分基本固定，定时定量进餐。相同血糖指数的食物可以互换。血糖指数是，摄入 50 g 葡萄糖 2 小时后的血糖升高值为 100%，为分母；摄入 50 g 食物 2 小时后血糖升高值为分子，分子与分母的比值为该食物的血糖指数。常见食物的血糖指数：低血糖指数（＜50%）的食物包括豆类、苹果、橘子、全谷类、燕麦粉、蔬菜；中等血糖指数（50%～80%）的食物包括大米、白面；高血糖指数（＞80%）的食物包括甜点心、甜果汁、纯糖。

2. 运动治疗　在血糖得到控制后（＜11.1 mmol/L），根据小儿年龄及运动能力，每日进行定时定量运动。运动时间以进餐 1 小时后，2～3 小时内为宜。不主张空腹时运动。运动前适当减少胰岛素的用量或运动前后适当加餐，以免发生低血糖。另一方面，也要保证足量的胰岛素，防止运动时胰岛素不足脂肪分解增加产生酮体。

3. 健康教育　对糖尿病患儿及家长应进行健康教育，内容包括：① 糖尿病的

性质与危害；② 糖尿病治疗的目的和原则；③ 胰岛素注射技术；④ 如何调整胰岛素剂量；⑤ 饮食治疗的重要性和如何制定食谱；⑥ 运动疗法的选择和注意事项；⑦ 如何监测血糖、尿糖、尿酮体和记录要求；⑧ 低血糖症的识别、预防和治疗；⑨ 足、皮肤、口腔的保健和护理；⑩ 糖尿病患者及家庭成员的心理治疗。

（二）胰岛素替代治疗　主要引自2010年中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组《儿童及青少年糖尿病的胰岛素治疗指南》。

1. 胰岛素种类　目前应用基因重组人胰岛素和胰岛素类似物。动物胰岛素如短效胰岛素(RI)、半慢(猪)中性鱼精蛋白锌胰岛素(NPH)、长效胰岛素(PZI)，由于纯度低、易过敏、易发生低血糖、注射部位脂肪营养不良、水肿等，已经淘汰或即将淘汰。

(1) 基因重组人胰岛素：① 短效(餐时)胰岛素：即中性重组人胰岛素常规型，药物有诺和灵R、优泌林R、甘舒霖R、重和林R。② 中效(基础)胰岛素：即低精蛋白锌重组人胰岛素，药物有诺和灵N、优泌林N，甘舒霖N、重和林N。③ 预混(餐时＋基础)胰岛素：是上述两种的混合制剂，30R表示短效胰岛素占30%，50R表示短效胰岛素占50%，依此类推。药物有诺和灵30R、诺和灵50R、优泌林70/30(短效胰岛素占30%)、甘舒霖30R、甘舒霖40R、甘舒霖50R、重和林M30(短效胰岛素占30%)。

(2) 胰岛素类似物：弥补了基因重组人胰岛素的不足，更好地模拟生理性胰岛素分泌，速效者可迅速起效。① 速效(餐时)胰岛素类似物：包括门冬胰岛素(诺和锐)、赖脯胰岛素(优泌乐、速秀霖)、谷赖胰岛素(艾倍得)。② 长效(基础)胰岛素类似物：包括甘精胰岛素(来得时)、地特胰岛素(诺和平)。③ 预混胰岛素类似物(速效＋中效)：包括双时相门冬胰岛素，药物是诺和锐30(30%门冬胰岛素＋70%精蛋白锌门冬胰岛素)，以及双时相赖脯胰岛素，药物是优泌乐25(25%赖脯胰岛素＋75%精蛋白锌赖脯胰岛素)、优泌乐50(50%赖脯胰岛素＋50%精蛋白锌赖脯胰岛素)。

2. 儿童胰岛素治疗适应证　① 1型糖尿病患儿；② 需要短期强化控制高血糖的2型糖尿病患儿；③ 不能采取口服降糖药治疗的或肝肾功能损害的非1型糖尿病患儿。

3. 治疗方案　儿童期因年龄、生理阶段和生活规律的不同，应采用针对患儿的个体化胰岛素治疗方案。下列方案中，一般选择的顺序依次按从(1)到(5)：

(1) 持续皮下胰岛素输注：即胰岛素泵，为6岁以上患儿的首选治疗方法。应用微型电子计算机控制短效胰岛素或速效胰岛素类似物的输注，按照预设的输注程序，模拟生理性胰岛素分泌方式，即持续的基础分泌和进餐时脉冲式释放。与皮下注射的方法相比，低血糖发生率低，血糖控制水平好。此外，也可应用人工胰(新型胰岛素泵)，由血糖感受器、微型电子计算机、胰岛素泵组成，血糖感受器感知血糖的动态变化，将信息传给微型电子计算机，指令胰岛素泵输出胰岛素，模拟

胰岛 β 细胞分泌胰岛素的模式，自动调节胰岛素剂量。

(2) 基础-餐时方案(1+3 或 3+1 方案)：由于费用、年龄等原因不能应用胰岛素泵者，本方案为次选方案。① 基础胰岛素：每日总胰岛素需要量的 30%～60%(对胰岛素使用经验不足者，从较低比例开始)由基础胰岛素提供，即用中效胰岛素，在睡前或者每日 2 次早晚皮下注射。如应用长效胰岛素类似物，一般每日 1 次皮下注射，必要时可 2 次。每日 1 次可选择在早餐前、晚餐前或睡觉前使用，治疗效果是相似的。但在早餐前使用，夜间低血糖的发生率明显减低。应用长效胰岛素类似物作为基础胰岛素时，基础胰岛素的总量需要减少 20%，以避免低血糖的发生。② 餐时胰岛素：每日胰岛素总量减掉基础胰岛素剂量后，余量用速效胰岛素类似物或短效胰岛素分 3 次于 3 餐前皮下注射。速效胰岛素类似物在每餐前或餐后立即注射，但餐前 15 分钟注射效果更好，尤其在早餐前。短效胰岛素通常在餐前 20～30 分钟注射。

如基础胰岛素为中效胰岛素，当餐前使用速效胰岛素类似物，则所用基础胰岛素剂量约占总需要量的 50%；当餐前使用短效胰岛素，则基础胰岛素为 30%，因为短效胰岛素有拖尾效应。如将基础胰岛素换为长效胰岛素类似物，基础胰岛素的剂量要减少，以免发生低血糖。

(3) 每日 3 次方案：早餐前应用速效胰岛素类似物或短效与中效预混胰岛素，于下午加餐前或晚餐前用速效或短效胰岛素皮下注射，睡前使用中效胰岛素皮下注射。

(4) 每日 2 次方案：在基础-餐时方案或每日 3 次方案中胰岛素用量较多者(每日>0.7 U/kg)，病情稳定后可过渡到此方案。在早、晚餐前，应用短效与中效预混胰岛素，或速效与中效预混胰岛素类似物，或速效胰岛素类似物皮下注射。早餐前给予胰岛素每日总量的 2/3，晚餐前给予总量的 1/3。且总量中大约 1/3 为速效或短效，2/3 为中效胰岛素，其后的比例根据血糖监测结果调节，若午餐前血糖经常≥11.1 mmol/L，可在午餐前加用小量(2～4 U)速效或短效胰岛素。

(5) 每日 1 次方案：仅用于部分缓解期、每日胰岛素用量较少(每日<0.5 U/kg)的患儿，每日 1 次在早餐前或睡前应用长效胰岛素类似物皮下注射。

4. 胰岛素剂量　初始胰岛素剂量为每日 0.5～1 U/kg。部分缓解期患儿每日胰岛素总剂量<0.5 U/kg。青春期前儿童(除部分缓解期外)通常需要每日 0.7～1.0 U/kg，青春期儿童常每日>1 U/kg，甚至达每日 2 U/kg。正确的剂量为使用后可达到最好的血糖控制，而不引起严重的低血糖，同时保证患儿的生长发育。

5. 胰岛素用量的调整　根据用药日血糖结果，调节次日胰岛素用量，每 2～3 日调整 1 次，直至血糖稳定。剂量调整要考虑饮食情况、运动方式、感染、外伤、手术、学校组织外出或度假等情况。可应用动态血糖监测系统(CGMS)持续监测血糖。餐前和睡前血糖水平控制范围，≤5 岁为 5.5～10.0 mmol/L，>5 岁为 4.0～7.5 mmol/L。每日 2 次方案中，根据每日血糖水平特点调整，或根据数日后血糖

对摄入食物的反应情况进行调整。对于基础-餐时方案，餐前胰岛素剂量可根据餐后2小时的血糖结果进行调整，并考虑每日血糖变化模式、患儿进食碳水化合物情况、与目标血糖的差异。调整规则：① 如晨起空腹血糖升高，已证明不是夜间低血糖（Somogyi现象）所致，应增加前一日晚餐前或睡前的中效或长效胰岛素剂量。② 如午餐前及晚餐前血糖升高，则增加早餐前基础胰岛素剂量，或增加午餐前短效或速效胰岛素剂量。如使用速效胰岛素餐前注射，也可调整饮食中碳水化合物的比例。③ 如晚餐后血糖升高，则增加晚餐前短效胰岛素或速效胰岛素剂量。④ 纠正空腹高血糖，需要增加晚间或睡前的中效胰岛素剂量，或应用长效胰岛素。⑤ 为迅速纠正高血糖，若应用速效胰岛素矫正剂量，则根据"100法则"计算，即用100除以每日胰岛素总量得到1 U胰岛素可以降低血糖的量（mmol/L）；若应用短效胰岛素，则根据"83法则"计算，即用83除以每日胰岛素总量得到1 U胰岛素可以降低血糖的量（mmol/L）。矫正剂量的使用应根据患儿个体情况进行调整。

6. 胰岛素注射的实施　① 皮下注射：皮下、深层组织、45°注射。皮下注射部位为腹部、大腿前部或侧部、臀部外上象限、上臂外侧。轮换注射部位，每个注射部位每月注射不能超过1次。② 静脉注射：短效胰岛素和速效胰岛素类似物用于紧急情况下，如酮症酸中毒时的静脉注射，其他制剂均不能静脉注射。③ 胰岛素泵：中效胰岛素、长效胰岛素类似物、预混胰岛素、预混胰岛素类似物、短效胰岛素中的诺和灵R不能用于胰岛素泵。其他短效胰岛素、速效胰岛素类似物用于胰岛素泵。④ 肌内注射：不推荐短效胰岛素肌内注射。长效胰岛素类似物肌内注射吸收快，易导致低血糖，不宜使用。⑤ 注射装置：瓶装注射液用于注射器或高压喷射注射器注射，笔芯注射液用于注射笔注射。

（三）酮症酸中毒的治疗　引自2009年中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组《儿童糖尿病酮症酸中毒诊疗指南》。

1. 补液治疗

(1) 估计脱水程度：液体丢失量一般为体重的5%～10%。轻度脱水可按50 ml/kg口服补盐液。中度脱水按体重的5%～7%计算补液量。重度脱水常伴有休克，按体重的7%～10%计算补液量。

(2) 计算补液量：总入量＝累计丢失量＋维持量。累计丢失量＝估计脱水百分数(%)×体重(kg)×1 000(ml)。维持量(ml)＝体重×每kg体重ml数(＜10 kg，80 ml/kg；10～20 kg，70 ml/kg；20～30 kg，60 ml/kg；30～50 kg，50 ml/kg；＞50 kg，35 ml/kg)。或者维持量为1 200～1 500 ml/m²，年龄越小，每平方米体表面积的液体量越多。

(3) 补液疗法：可选择以下2种补液疗法。

• 48小时均衡补液法：每日液体总量一般不超过每日维持量的1.5～2倍。不需要额外考虑继续丢失量。液体复苏（快速补液）所输入的液体量无需从总量中

扣除。脱水性质一般为等渗性脱水，总液体张力约 1/2 张。

快速补液：对于中、重度脱水患儿，尤其休克者，最先给予生理盐水 10～20 ml/kg，于 30～60 分钟内快速输注扩容。根据外周循环情况可重复，但第 1 小时液体一般不超过 30 ml/kg。继之以 0.45%氯化钠溶液或 1/2 张不含糖液体静脉滴注。见尿补钾，如无心电图高钾证据，在液体中加入氯化钾，按每日 3～6 mmol/kg(1 mmol＝10%氯化钾 0.75 ml)，加入后的氯化钾浓度为 0.3%。逐渐减慢输液速度，进入序贯补液阶段。补液过程中监测生命体征、出入量，严重者需心电监测。对于外周循环稳定的患儿，也可直接进行 48 小时均衡补液而不需要快速补液。

序贯补液：48 小时均衡输入累计丢失量和维持量液体。根据监测情况调整补充电解质、含糖液。补液举例：中度脱水患儿，体重 20 kg，按 5%脱水计算，累计丢失量为 1 000 ml，维持量为每日 1 400 ml，48 小时补液总量为 3 800 ml。每日补液 1 900 ml，24 小时均匀输入，每小时补液量为 80 ml。第 1 小时一般输入生理盐水，其后为半张含钾盐水，总液体张力为 1/2～1/3 张。

• 传统补液疗法：按照先快后慢、先浓后淡、见尿补钾的原则进行。累计丢失量和维持量液体计算同上。累计丢失量的 1/2 与前 8～10 小时输入量，余量在后余的 16 小时内补足，补液张力为 1/2 张至等张。维持量以 1/3 张含钾盐水 24 小时内均匀输入。继续丢失液体的补充按照丢多少补多少的原则进行，一般给予含钾 1/2～1/3 张盐水输入。患儿可耐受口服后，静脉补液停止后改为口服氯化钾每日 1～3 g 共 1 周。

(4) 碱性液的使用：经补液、胰岛素降糖后，酸中毒可自然纠正，一般不用碱性液体。当动脉血 pH＜6.9，或 HCO_3^-＜12 mmol/L，或休克不好转，或心脏收缩力下降，给予 5%碳酸氢钠溶液，1～2 ml/kg 稀释为 1.4%浓度后在 1 小时以上时间内缓慢静脉滴注，必要时可重复。当动脉血 pH≥7.2 时停用。

2. 小剂量胰岛素的应用　① 一般在补液后 1 小时再开始应用。对于休克患儿，只有当休克恢复、开始输入含钾溶液后，才可应用胰岛素，以避免钾进入细胞内导致心律失常。② 应用小剂量胰岛素，每小时 0.1 U/kg，应用输液泵静脉滴注。＜3 岁患儿的速度为每小时 0.05 U/kg。每小时复查血糖，血糖下降速度一般为每小时 2～5 mmol/L。③ 胰岛素静脉输注应持续至酮症酸中毒纠正(连续 2 次尿酮阴性，动脉血 pH≥7.3，血糖≤12 mmol/L)。当尿酮转阴后，如患儿清醒可进食，皮下注射短效胰岛素，每次 0.25 U/kg，半小时后停止胰岛素静脉输入，患儿开始进餐。以后皮下注射胰岛素可每 4～6 小时 1 次，或剂量和剂型根据患儿情况而定。④ 当血糖为 12～17 mmol/L 时，如患儿呕吐不能进食，或合并严重感染，或血糖下降速度＞5 mmol/L，可静脉滴注含 2.5%～5%葡萄糖的 1/3～1/2 张晶体液(或 5%葡萄糖生理盐水)，同时按每 3～4 g 葡萄糖给予胰岛素 1 U 的比例，继续静脉滴注胰岛素，每小时 0.05 U/kg，维持血糖水平为 8～12 mmol/L。当临床状况稳定、可耐受口服液体或食物后，逐渐减少静脉输液和胰岛素输注，最后按上述

方法过渡到胰岛素皮下注射的常规治疗。

对于轻度脱水者或无静脉输液条件的地区，可皮下注射速效或短效胰岛素，每1～2小时1次，剂量按每小时0.1 U/kg计算。

3. 治疗中评估内容　监测生命体征包括呼吸、心率、血压、体温等。采用Glasgow评分法（表13-4）评估意识状态。严格记录24小时出入量，评估脱水程度的改变。每小时应用检测微量血糖仪检测血糖，检测尿糖及尿酮，每2～4小时检测静脉血糖、血酮、电解质、血浆渗透压、血气分析。

4. 脑水肿治疗　限制液量。给予甘露醇，0.25～1.0 g/kg，在20分钟内静脉推注。如治疗无反应可于30分钟至2小时后重复。甘露醇无效且血钠低者，可给予3%氯化钠5～10 ml/kg，在30分钟内静脉滴注。同时液体输入速度降低1/3，抬高床头，必要时呼吸支持等。如影像学检查有脑出血或脑栓塞，给予相应治疗。

5. 其他治疗　包括治疗败血症等感染、休克、肾衰竭、心律失常、DIC、心力衰竭、外周静脉栓塞、肺水肿等，参见有关章节。个别患儿在诊断前因口渴大量饮用含糖饮料，可合并高糖高渗状态，除上述治疗外，无休克者需应用1/3～1/2张不含糖液体。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗后每日监测血糖2～4次，根据测定值调节胰岛素用量。应每2～3个月测1次糖化血红蛋白，每6个月测1次血脂。每年应做1～2次身高、体重、血压的测量，检查眼底、尿微量白蛋白及β_2微球蛋白，早期发现和治疗糖尿病慢性并发症。儿童处于生长发育期，血糖波动大，个体差异亦大，要不断地根据血糖、糖化血红蛋白及生长发育情况来调整胰岛素用量，防止低血糖及酮症酸中毒等并发症的发生，延迟糖尿病神经病变，微血管病变及视网膜病变等慢性并发症的发生。儿童糖尿病血糖控制目标见表12-6。

表12-6　美国糖尿病学会推荐的儿童糖尿病的血糖（mmol/L）控制目标

年龄	餐前血糖	睡前/夜间血糖	糖化血红蛋白（%）
0～6岁	5.6～10	6.1～11.1	7.5～8.5
6～12岁	7.5～8.5	5.6～10	<8
13～19岁	5～7.2	5～8.3	<7.5

2. 预后　本病为终身治疗病，如控制不好，则并发症可发生在病后10年之内；如长期血糖控制不满意，可于1～2年内发生白内障。晚期因微血管病变导致视网膜病变和肾功能损害，在20～30年内死亡。控制良好者生命可达60岁以上。

【治疗经验与解析】

1. 在胰岛素治疗中易发生低血糖，当胰岛素用量过大、胰岛素注射后未能及时进食、餐前运动量过大时均可发生。血糖<3.6 mmol/L是低血糖处理的临界值。血糖低于3.3～3.9 mmol/L时，可引起反调节激素如高血糖素、肾上腺素分

泌增多，使血糖升高，称为低-高血糖反应（Somogyi 现象）。多发生于凌晨 3～4 点钟之后，早晨觉醒之前。发生 Somogyi 现象有几种迹象，如血糖波动过快，有严重的高血糖但仍有饥饿感，傍晚及清晨出现低血糖，清晨出现酮尿，胰岛素较大剂量时血糖仍高。Somogyi 现象必须与黎明现象（down phenomenon）相区别，后者是由于夜间生长激素、皮质醇等分泌增多、胰岛素抵抗等造成，使次日清晨 5 点钟之后血糖升高，不发生低血糖。

这两种情况的病因和处理截然不同，所以必须加以鉴别。黎明现象时需要加大晚间胰岛素剂量，或推迟晚间用胰岛素的时间，或改用基础-餐时胰岛素类似物治疗方案或胰岛素泵治疗，也可将睡前注射的胰岛素改为长效胰岛素类似物。Somogyi现象则需要减少晚间胰岛素剂量，以避免睡眠中发生低血糖症。夜间系列的血糖测定是鉴别这两种情况的主要方法。久病的糖尿病患儿胰高血糖素与肾上腺素对低血糖的反应性降低，发生低血糖后不易自行恢复，不易发生 Somogyi 现象，因此对久病的患儿更须注意防止发生低血糖。

2. 儿童糖尿病的病情发展分为 5 期，应根据不同分期调整胰岛素用量。① 急性代谢紊乱期：自症状出现到临床确诊，一般不超过 1 个月。有血糖升高、糖尿、酮尿，1/3 患儿表现为酮症酸中毒，需用胰岛素积极治疗。② 部分缓解期（暂时缓解期）：也称蜜月期。大约 75%患儿经适当治疗，症状消失，血糖下降，尿糖转阴。残存胰岛 β 细胞恢复分泌少量胰岛素，对外源性胰岛素需要量减少至每日 0.5 U/kg以下，少数患儿甚至可完全不用。此期一般维持数周至半年。③ 强化期：又出现血糖升高、尿糖不易控制的现象，需要随时调整胰岛素用量，直至青春期。由于性激素增多，对胰岛素抵抗加强，胰岛素用量较大。④ 永久糖尿病期：青春期后，病情逐渐稳定，胰岛素用量较固定。

3. 酮症酸中毒时由于 2,3 -二磷酸甘油酸合成减少，血红蛋白与氧亲和力加强，氧离曲线左移，组织不易得到氧而增加乳酸在组织中的累积。酸中毒可使氧离曲线右移。对酮症酸中毒一般不宜常规用碳酸氢钠纠正酸中毒，如积极纠正酸中毒，使氧离曲线更加左移，则加重组织缺氧，发生脑细胞损伤，仅在血 pH<6.9 时才使用，pH≥7.2 时停用。血 pH 越低纠正酸中毒越慢。也就是说，保持一种轻度酸中毒的状态。

4. 酮症酸中毒的主要危险除休克外，就是脑水肿，常发生在开始治疗的 4～12 小时之间，其中 21%～24%死亡。如治疗后血糖下降、酸中毒改善，但昏迷反而加重，或虽然一度清醒，但烦躁、心率波动、血压偏高、肌张力增高，应警惕脑水肿的可能。在抢救酮症酸中毒时，如应用胰岛素剂量过大或输入速度过快，使血糖很快下降，血渗透压下降，而脑脊液、脑细胞内渗透压一时不能快速下降而相对较高，则水分进入脑组织产生脑水肿。如血浆渗透压每小时下降>3 mmol/L，表明有脑水肿危险。过去在静脉滴注胰岛素前先静脉推注 0.1 U/kg 胰岛素的做法已被禁止。因此，在抢救酮症酸中毒时并不要求将血糖立即纠正至正常水平，而是在血糖 12～17 mmol/L 时启动含糖液体的输注，在 24～48 小时内维持血糖为

8～12 mmol/L，高于正常的水平，然后再使其逐渐下降，在第 48～72 小时之间维持 5.6～8.3 mmol/L 水平。在 48～72 小时内逐步纠正酮症酸中毒的代谢紊乱，而不是在 24 小时内。除了血糖下降过快之外，其他与脑水肿有关的因素包括补碱纠酸过早过快、24 小时补液量＞4 L/m^2、血尿素氮高、补液的第 1 小时内即用胰岛素、休克时脑的低灌注等。因此，为避免脑水肿，在治疗中应注意这些因素。

第十节　低血糖症

低血糖症(hypoglycemia)是指多种原因导致的血糖浓度低于正常，新生儿血糖＜2.2 mmol/L，婴儿和儿童血糖＜2.8 mmol/L。新生儿及婴儿低血糖发作多见于胎盘功能不全、小于胎龄儿、新生儿窒息、呼吸窘迫综合征、糖尿病孕母婴儿、妊娠高血压综合征孕母的婴儿、高胰岛素血症、半乳糖血症、果糖不耐症或枫糖尿症等。幼儿及年长儿低血糖多见于酮症性低血糖、高胰岛素血症、1 型糖尿病胰岛素治疗的并发症，少数由内分泌激素缺乏(如生长激素、皮质醇)、低丙氨酸血症、糖原累积病、脑病内脏脂肪变性综合征、胰岛细胞瘤或其他药物引起。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 新生儿血糖＜2.2 mmol/L。可无症状，或有神志淡漠、喂养困难、嗜睡、抖动，肌张力降低、阵发性青紫、激惹、抽搐、四肢震颤、呼吸暂停、低体温等。

2. 婴儿和儿童血糖＜2.8 mmol/L。可无症状，或有面色苍白、出汗、心动过速、精神委靡、恶心、乏力，年长儿可诉饥饿感、头晕。严重者有头痛、嗜睡、精神错乱、视力障碍、躁动甚至昏迷、抽搐。

具有上述第 1 或第 2 项，可诊断为低血糖症。

（二）酮症性低血糖诊断标准

1. 多于 18 个月至 5 岁起病，8～9 岁自然缓解。

2. 常因未食晚餐、饥饿时间长、呕吐、感染而诱发，清晨空腹时发病。

3. 血糖降低＜2.8 mmol/L，尿酮体阳性。

（三）高胰岛素血症诊断标准　新生儿血糖＜2.2 mmol/L 或婴儿和儿童血糖＜2.8 mmol/L，同时血胰岛素＞10 μg/ml。

【治疗方案】

（一）一般治疗　注意规律饮食，避免发生饥饿。新生儿出生后半小时内喂糖水，尽快喂奶。纯母乳喂养且母乳量不足者应注意血糖监测，一旦测出低血糖，即给予 10％葡萄糖口服。早产儿和小于胎龄儿出生后不久应给予静脉补液或口服喂养，以防止低血糖发生。如酮症性低血糖时应给高蛋白质、高碳水化物、低脂肪饮食，少量多餐；半乳糖血症或果糖不耐症应分别禁食乳类或果糖类食物。

（二）药物治疗

1. 补充葡萄糖　出现症状者立即静脉输注葡萄糖液，根据患儿低血糖的程度、出现的症状及体征选择葡萄糖的浓度(25%、10%、5%葡萄糖)及静脉输入的速度。① 轻度低血糖发作：给予葡萄糖或糖类食物口服。糖类食物 0.3 g/kg 可提高血糖 0.17 mmol/L。② 新生儿低血糖惊厥：用 10%葡萄糖液 2～4 ml/kg 静脉推注，早产儿为 2 ml/kg，速度每分钟 1 ml，然后以 10%葡萄糖液每分钟 6～8 mg/kg静脉滴注，维持血糖正常。输液速度根据血糖水平调节。③ 儿童低血糖昏迷：可静脉推注 10%葡萄糖液，每分钟 2～5 ml/kg，血糖为 2.2 mmol/L 后再静脉滴注，每分钟 0.1 ml/kg，使血糖＞4.2 mmol/L。待患儿神志清楚后可进食，逐渐减少静脉滴注的葡萄糖液。

2. 糖皮质激素或胰高糖素　经上述治疗 3 日血糖仍低者，除查找病因外可用氢化可的松或胰高糖素。氢化可的松每日 5～10 mg/kg 静脉滴注，或胰高血糖素 10～30 μg/kg，或＜12 岁 0.5 mg，＞12 岁 1 mg 肌内注射，4～6 小时后可重复，但对肝糖原累积病等肝病引起者无效。

（三）病因治疗　对内分泌及代谢性疾病所致顽固反复发作性低血糖，应同时积极治疗原发病。垂体功能低下或肾上腺功能不全儿童用生长激素和皮质醇替代治疗可减轻低血糖。高胰岛素血症治疗可用二氮嗪(氯甲苯噻嗪)，每日 10 mg/kg分 3 次给予，抑制胰岛素分泌。对胰岛细胞瘤引起的高胰岛素血症，可手术治疗。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗后观察精神反应情况有无好转，心率有无减慢，肌张力有无恢复，抽搐有无停止等。测定血糖，观察是否正常。高胰岛素血症者复查血胰岛素。

2. 预后　取决于低血糖的病因，酮症性低血糖预后好。小于胎龄儿、新生儿窒息、呼吸窘迫综合征等所致的一过性低血糖，在原发病治愈后不会再次低血糖。遗传代谢性疾病预后差，低血糖不易纠正。生后 6 个月内反复发作低血糖或低血糖持续时间过久，常影响脑的发育，可致严重后遗症，故应早诊断、及早治疗。

【治疗经验与解析】

1. 低血糖发作的治疗主要是快速补充葡萄糖。同时应寻找病因，在明确病因后，针对病因进行治疗。如为酮症性低血糖，给予高蛋白、高碳水化合物、低脂肪饮食，并少量多餐。对糖尿病母亲的婴儿根据其表现进行对症处理，患儿胰岛素水平高，纠正低血糖中常需应用升高血糖的激素如糖皮质激素或胰高血糖素。

2. 新生儿不能用 25%或 50%的葡萄糖液，早产儿应用后有诱发颅内出血的危险。静脉滴注葡萄糖后血胰岛素升高，应在恢复饮食后逐渐停止，如突然停止可因胰岛素较高而再发生低血糖。

（龚海红　吴升华）

第十三章

中毒与危重疾病

第一节　一氧化碳中毒

一氧化碳中毒(carbon monoxide poisoning)或称煤气中毒，是由于吸入大量一氧化碳(CO)气体所引起的中毒性疾病。日常生活中，燃煤的不完全燃烧、燃气热水器可产生CO。由于室内门窗紧闭，或火炉、热水器无外排烟道，或烟道堵塞、漏气、倒风，都可使CO储积于室内，使浓度升高而引起CO中毒。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 有CO吸入史。

2. 吸入后头昏、烦躁或嗜睡、乏力、呼吸急促、头晕、头痛、耳鸣、眼花、四肢无力、口唇樱桃红色、恶心、呕吐、胸闷，严重者昏迷、呼吸浅弱，血压下降以致死亡。

3. 血中碳氧血红蛋白(HbCO)检查　① 血液呈樱桃红色；② 取血1滴加至一杯清水中，呈微红色(正常人呈黄色)；③ 取血2滴置于10 ml蒸馏水试管中，加入10%氢氧化钠2滴，混匀后呈淡粉红色(正常人呈黄绿色)；④ 取血4～5滴，加蒸馏水10 ml后煮沸，呈红色(正常人呈褐色)；⑤ 取血2 ml，加入等量水后，再加3滴饱和硫酸铜溶液，出现红色沉淀(正常人呈棕绿色沉淀)；⑥ HbCO饱和度测定，取血0.1 ml与20 ml的氢氧化铵(0.04 mmol/L)混匀，加入20 mg亚硫酸钠，在10分钟内测定538 nm与578 nm处的吸光度，$HbCO(\%)=2.44\times A_{538nm}/A_{578nm}-2.68\times100\%$。患儿HbCO饱和度>10%，正常人为1%。

具有上述第1、2项，同时具有第3项之一，可诊断为一氧化碳中毒。

（二）分度诊断

1. 轻度　HbCO饱和度10%～30%，头痛、眩晕、乏力、恶心、呕吐、心悸。

2. 中度　HbCO饱和度30%～40%，上述症状加重，有面色潮红、口唇樱桃红色、烦躁或昏睡。

3. 重度　HbCO饱和度>40%，除上述症状外，有昏迷、反射消失、大小便失禁、四肢厥冷、口唇苍白或发绀、出汗、呼吸浅弱、血压下降、四肢软瘫、抽搐。

【治疗方案】

（一）一般治疗

1. 迅速使患儿脱离中毒环境，转移到空气通畅处，以切断CO的继续吸入。

2. 保持呼吸道通畅，若呼吸道被分泌物或呕吐物堵塞，对昏迷患儿更应注意呼吸道通气情况，必要时做气管切开或气管插管。

（二）吸氧治疗

1. 常压吸氧　氧气吸入是CO中毒的重要治疗措施，吸入氧浓度越高，体内CO排泄越快，一旦确诊就应给予纯氧吸入。鼻导管给氧，氧流量可达每分钟5 L，面罩给氧可达每分钟40 L。对呼吸停止者，应立即口对口人工呼吸，尽快面罩加压给氧，或气管插管进行机械通气。

2. 高压氧治疗　重度CO中毒伴有昏迷、神经系统症状及心血管功能改变的患儿，均为高压氧治疗的适应证。宜尽早使用，在中毒后4～6小时内使用效果显著。将患儿置于2～2.5个大气压的高压氧舱内，治疗60分钟。

（三）脑水肿治疗

1. 脱水治疗　在氧气吸入的同时，应用20％甘露醇每次1 g/kg静脉推注，每6小时1次。呋塞米每次1 mg/kg静脉推注，可与甘露醇交替使用。地塞米松每次0.5 mg/kg，每日2次静脉推注。对昏迷患儿可应用纳洛酮。急性期有短暂脑血管痉挛，可用山莨菪碱。可应用氯丙嗪、异丙嗪进行人工冬眠降温疗法。

2. 恢复脑细胞功能　可用细胞色素C 30 mg、ATP 20 mg、辅酶A 50～100 U，静脉滴注，每日2～3次；补充维生素B_1、维生素B_6、维生素B_{12}及γ氨酪酸等。可用10％葡萄糖60 ml，加维生素C 250～500 mg静脉注射，每日1次，连用2～3日。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中注意意识状态、精神反应、呼吸、面色与口唇颜色、血压、心音等。可复查血中HbCO或HbCO饱和度。严重患者注意并发症，如肺水肿、脑水肿、心肌损害、迟发性脑病的表现。迟发性脑病见多于成人CO中毒，可表现为痴呆、木僵、麻痹、偏瘫、感觉运动障碍等。

2. 预后　轻度中毒者，及时脱离中毒环境、吸入新鲜空气，数小时或数日即可恢复。重者可发生神经系统后遗症。经治疗后缺氧症状消失、血中HbCO检查正常、无神经系统并发症为治愈。

3. 随访　小儿CO中毒多见于冬天寒冬季节，易并发肺炎，所以在病后1周内应注意呼吸状况，有无肺部啰音，及时应用抗生素治疗。

【治疗经验与解析】

1. 在自然空气中排出血中CO的一半需3～4小时，吸入100％氧气条件下为40～80分钟，在2～3个大气压的高压氧条件下为25～30分钟，在30～60分钟内血中HbCO可降至0。高压氧治疗可加速HbCO的分离，加速CO的排出，减少肺水肿，并能避免或减少后遗症，且有清醒快、恢复早的优点。因此，有条件时应首选高压氧治疗。

2. 由于本病患者的氧离曲线左移，组织易缺氧，如吸氧同时吸入一定量的二氧化碳（CO_2），可使氧离曲线右移，组织易于获得氧，同时二氧化碳也可刺激呼吸。

因此,有条件时可吸入氧与二氧化碳混合气,氧占93%,二氧化碳占7%。如无此条件,可在吸氧同时间断进行口对口人工呼吸,以供给二氧化碳。

3. 脑水肿在中毒后2～4小时出现,24～48小时达到高峰,持续数日。故在治疗中应注意防治脑水肿,对昏迷者及时应用甘露醇脱水。

4. 应广泛宣传普及防护知识,嘱家长在家中煤炉或燃气热水器上安装排气管道,燃气热水器不能安装在浴室中,避免燃气的不完全燃烧。普及CO中毒的急救措施。在含有CO的环境中时,一旦有头痛、头昏等症状出现时,应迅速脱离中毒环境,并立即关闭煤炉或燃气热水器,开门窗通风,及时送医院。

第二节 铅中毒

铅中毒(lead poisoning)是由于铅进入机体过多而引起的多系统、多器官损伤的中毒性疾病。引起小儿铅中毒的原因有多种,主要有工业污染、含铅汽油的废气污染、学习用具与玩具的油漆污染、食物污染等。小儿急性铅中毒少见,而慢性铅中毒多见,多为2～3岁以上儿童,由于无典型临床表现与发展的隐匿性,易被忽视。

【诊断标准】 引自2006年卫生部《儿童高铅血症和铅中毒分级和处理原则》。

(一) 儿童高铅血症和铅中毒诊断

1. 高铅血症 连续两次静脉血铅水平为100～199 μg/L。

2. 铅中毒 连续两次静脉血铅水平等于或高于200 μg/L。可伴某些非特异的临床症状,如腹部隐痛、便秘、贫血、多动、易冲动等;血铅≥700 μg/L可伴有昏迷、惊厥等铅中毒脑病表现。

(二) 铅中毒分度诊断

1. 轻度铅中毒 静脉血铅水平为200～249 μg/L。

2. 中度铅中毒 静脉血铅水平为250～449 μg/L。

3. 重度铅中毒 静脉血铅水平≥450 μg/L。

【治疗方案】 引自2006年卫生部《儿童高铅血症和铅中毒分级和处理原则》。

(一) 一般治疗

1. 处理原则 儿童高铅血症及铅中毒的处理应在有条件的医疗卫生机构中进行。医务人员应在处理过程中遵循环境干预、健康教育和驱铅治疗的基本原则,帮助寻找铅污染源,并告知儿童监护人尽快脱离铅污染源;应针对不同情况进行卫生指导,提出营养干预意见;对铅中毒儿童应及时予以恰当治疗。① 高铅血症:脱离铅污染源,卫生指导,营养干预;② 轻度铅中毒:脱离铅污染源,卫生指导,营养干预;③ 中度和重度铅中毒:脱离铅污染源,卫生指导,营养干预,驱铅治疗。

2. 脱离铅污染源　排查和脱离铅污染源是处理儿童高铅血症和铅中毒的根本办法。儿童脱离铅污染源后血铅水平可显著下降。

当儿童血铅水平在 100 μg/L 以上时，应仔细询问生活环境污染状况，家庭成员及同伴有否长期铅接触史和铅中毒病史。血铅水平在 100～199 μg/L 时，往往很难发现明确的铅污染来源，但仍应积极寻找，力求切断铅污染的来源和途径；血铅水平在 200 μg/L 以上时，往往可以寻找到比较明确的铅污染来源，应积极帮助寻找特定的铅污染源，并尽快脱离。

3. 进行卫生指导　通过开展儿童铅中毒防治知识的健康教育与卫生指导，使广大群众知晓铅对健康的危害，避免和减少儿童接触铅污染源。同时教育儿童养成良好的卫生习惯，纠正不良行为。

4. 实施营养干预　高铅血症和铅中毒可以影响机体对铁、锌、钙等元素的吸收，当这些元素缺乏时机体对铅毒性作用的易感性增强。因此，对高铅血症和铅中毒的儿童应及时进行营养干预，补充蛋白质、维生素和微量元素，纠正营养不良和铁、钙、锌的缺乏。

5. 驱铅治疗　驱铅治疗是通过驱铅药物与体内铅结合并排泄，以达到阻止铅对机体产生毒性作用。驱铅治疗只用于血铅水平在中度及中度以上铅中毒。

（二）药物治疗　驱铅治疗方案在 2006 年由中华人民共和国卫生部制订。该方案规定，驱铅治疗时应注意：① 使用口服驱铅药物前应确保脱离污染源，否则会导致消化道内铅的吸收增加。② 缺铁患儿应先补充铁剂后再行驱铅治疗，因为缺铁会影响驱铅治疗的效果。

1. 中度铅中毒　驱铅治疗用于驱铅试验阳性者。

(1) 驱铅试验：试验前嘱患儿排空膀胱，按 500～700 mg/m^2 剂量肌内注射依地酸钙钠，加 2% 利多卡因 2 ml 以减少肌内注射时的疼痛。用经无铅处理的器皿连续收集 8 小时尿液，测定 8 小时尿量(L)和尿铅浓度(μg/L)，以下列公式计算出每毫克依地酸钙钠的排铅量比值 I，I＝尿量(L) ×尿铅浓度(μg/L)/依地酸钙钠(mg)。I≥0.6 驱铅试验为阳性，I＜0.6 驱铅试验为阴性。进行该项试验时应注意两个问题：① 集尿器皿应在事先进行无铅处理，以确保尿铅测定结果准确；② 8 小时中应尽可能多饮水，以保证有足够的尿量，并收集 8 个小时内的所有尿液。

(2) 驱铅治疗：首选二巯丁二酸。剂量为每次 350 mg/m^2 体表面积，每日 3 次口服，连续 5 日，继而改为每日 2 次服药，每次药量不变，连续 14 日。19 日为 1 个疗程。对无法完全脱离铅污染环境的儿童则应采用依地酸钙钠进行治疗，用量为 1 000 mg/m^2，静脉滴注或肌内注射，5 日为 1 个疗程。1 个疗程停药后 4～6 周后复查血铅，如≥250 μg/L，可在 1 个月内重复上述治疗；如＜250 μg/L，则按高铅血症或轻度铅中毒处理。

2. 重度铅中毒　选择二巯丁二酸治疗，方法同前。或用依地酸钙钠，用量为 1 000～1 500 mg/m^2，静脉滴注或肌内注射，5 日为 1 个疗程。疗程结束后每 2～4

周复查 1 次血铅，如等于或高于 450 μg/L，可重复上述治疗方案；如连续 2 次复查血铅为 250～450 μg/L，按中度铅中毒处理。

血铅水平等于或高于 700 μg/L，应立即复查静脉血铅，确认后立即在有能力治疗的医院住院治疗。根据患儿病史，经口摄入铅的要排除消化道内大量铅污染物残留，必要时给予灌肠、洗胃等办法。采用二巯丁二酸和依地酸钙钠的联合治疗，方法同上。应先用二巯丁二酸治疗 4 小时，当患儿出现排尿后，方可使用依地酸钙钠，否则易导致脑细胞内铅含量过高，出现铅中毒性脑病。治疗期间应检测肝肾功能、水电解质等指标。联合治疗结束后复查血铅，≥700 μg/L 者可立即重复联合治疗方案；如果 450～700 μg/L，按重度铅中毒治疗。连续驱铅治疗 3 个疗程后，应检测血中铁、锌、钙等微量元素水平，及时予以补充。并严密观察治疗效果。

3. 对症处理

(1) 急性腹痛：可应用 10%葡萄糖酸钙 10 ml，加 10～20 ml 葡萄糖液缓慢静脉推注。也可应用阿托品、山莨菪碱、维生素 K。

(2) 中毒性脑病：应用 20%甘露醇 1 g/kg 静脉推注降低颅内压，惊厥者应用地西泮、苯巴比妥。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　对急性铅中毒者，治疗中观察心率、呼吸、血压、消化道症状、神志改变等。复查血铅、尿铅、尿 δ 氨基乙酰丙酸脱氧酶(δ - ALAD)、尿中粪卟啉。对慢性铅中毒者，治疗中观察贫血、腹痛、学习困难、多动、智力差、身高、体重等改变情况，复查血铅、尿铅、尿 δ - ALAD、尿中粪卟啉等。

2. 治愈标准与预后　治疗后症状消失、无贫血、腹痛、学习困难、多动、智力差等，血铅、尿铅、尿 δ - ALAD、尿中粪卟啉、红细胞游离原卟啉、X 线长骨摄片等均正常为治愈。重度铅中毒者不易治愈，仍可有智力落后、癫痫，身高与体重低于同龄正常儿童。

【治疗经验与解析】

1. 脱离铅污染源、卫生指导、营养干预、驱铅治疗是防治铅中毒的四大措施，在实际操作中，除了有明显的铅污染环境影响外，高铅血症、轻度铅中毒很可能找不到明显污染源，而驱铅治疗又还够不上条件，在此种情况下，主要的干预措施就是卫生指导和营养干预，如尽量减少去可能有铅污染环境的机会，注意个人习惯和室内卫生。有汽车的家庭须使用无铅汽油，在购买住房时不要选择路边的房子、靠近工厂、发电厂的房子。家长要有防铅意识，在工厂工作的家长下班前洗手、洗澡、更衣，母亲不染发，教育孩子不去街边玩耍，不咬铅笔，在绘画后及时洗净双手，不能将颜料污染食物，不用书报纸、彩色纸张包裹食品，不吃皮蛋、手工制作的爆米花、铁皮罐头食品，吃水果前洗净水果并削皮，饭前洗手。早晨使用自来水时，应先拧开 2 分钟后再用于刷牙或饮用。土壤中含铅较多，教育孩子不玩土。

2. 由于铅中毒可伴有佝偻病、缺铁性贫血、锌缺乏症；此外，铅中毒的贫血是

由于红细胞 δ－ALAD、血红素合成酶受铅抑制所致，而维生素 B_6 是 δ－ALAD 的辅酶，血红素合成酶作用需要铁、维生素 C，铁可减少铅在体内的蓄积，维生素 C 可与铅结合成抗坏血酸铅而随粪便排出体外，高钙可减少铅的吸收，因此，在治疗中补充维生素 B_6、铁剂、维生素 C、钙剂可促进贫血的纠正与患者康复。

3. 嘱家长在平时给患儿多吃含维生素 C 多的水果如橘子、西红柿、草莓等，多吃含钙、锌、锰、铁、果胶多的食物。高钙食物可减少铅的吸收，如豆制品、虾皮、骨头汤、海带、苋菜等。含锌、锰的食物也可减少铅的吸收，如鱼、蛋黄、牡蛎、芥菜、豌豆、核桃、花生、柑橘、海带等。含铁多的食物可减少铅在体内的蓄积，如动物血、肝脏、木耳、紫菜、芝麻等。含果胶多的食物如苹果，可减少铅的吸收。牛奶中的蛋白质可与铅结合成不溶性的化合物而排出体外，常喝牛奶益处多多。

4. 铅对中枢神经系统的毒性作用是不可逆的，因此须早期诊断、早期干预，及时进行驱铅治疗。一些中药制剂有一定治疗作用，如杞枣口服液。

第三节　有机磷农药中毒

有机磷农药中毒（organophosphorus pesticide poisoning）是由于食入、吸入或经皮肤吸收有机磷农药而导致的中毒性疾病。该病以口服中毒者占绝大多数，急性中毒多在 12 小时内发病。有机磷进入人体后，与胆碱酯酶结合，使其丧失分解乙酰胆碱的能力，使乙酰胆碱大量蓄积，中枢神经系统及胆碱能神经过度兴奋，最后转入抑制和衰竭，表现一系列症状和体征。

【诊断标准】

（一）诊断依据

1. 病史　有口服、吸入或经皮肤接触有机磷农药的病史。

2. 临床表现　可有头痛、头晕、呕吐、多汗、流泪、流涎、吐沫、视物模糊、幻视、腹痛、腹泻、发热、休克、气喘、痰多、惊厥、烦躁、谵语、昏迷、软瘫等表现，体检可发现瞳孔缩小、肌肉震颤、肺部干湿啰音、心率减慢或增快、血压上升或下降等。呕吐物或呼出气可闻及蒜臭味或芳香味。经皮肤吸收中毒者，发病缓慢，局部皮肤有红斑、水疱。

3. 实验室检查　① 在呕吐物、胃内容物、呼吸道分泌物或尿液中检出有机磷分解产物；② 血液胆碱酯酶活性＜正常人的 80％。

具备病史和临床表现，又具备实验室检查之一项，可诊断为有机磷农药中毒。

（二）分度诊断

1. 轻度中毒　乏力，头晕，头痛，恶心，呕吐，腹痛，多汗，流涎，视力模糊，四肢麻木。血液胆碱酯酶活性为正常人的 70％～50％。



2. 中度中毒　除上述表现外，有意识恍惚、步态不稳、言语不清、胸闷、肌肉震颤、心动过缓等。瞳孔中等缩小，直径 1～2 mm。血液胆碱酯酶活性为正常人的

50%～30%。

3. 重度中毒　昏迷，心动过速，血压升高，发热，呼吸困难，肺水肿，发绀，惊厥，大小便失禁，瘫痪。瞳孔极度缩小，直径 0.1 mm。血液胆碱酯酶活性<正常人的 30%。

【治疗方案】

（一）清除毒物

1. 切断毒源　使患儿脱离中毒现场，脱去污染的衣服，用清水或肥皂水清洗污染的皮肤、毛发和指甲。眼睛受污染，用生理盐水冲洗，然后滴入 1%阿托品溶液 1 滴。

2. 探吐及药物催吐　适用于年龄较大、神志清醒和合作的患儿。在误服后 4～6 小时内进行，方法是用压舌板或手指刺激咽喉部引起呕吐。药物催吐可口服吐根糖浆，剂量 6～12 个月婴儿为 10 ml，1～12 岁为 15 ml，12 岁以上为 30 ml。

3. 洗胃　凡口服有机磷农药中毒者，不论时间长短、病情轻重、有无并发症均应洗胃，而且越早、越彻底预后越好。一般服毒后 6 小时内洗胃最有效，但即使超过 24 小时仍要洗胃。洗胃液要求用温水，温度接近体温为宜，可选择 2%碳酸氢钠溶液（敌百虫中毒忌用）。如农药种类不明，最好用生理盐水或清水。一般采取左侧卧位，头略低于腰腹部，并按摩胃区，以免“盲区”不易洗净。洗胃后可由胃管灌入药用炭 1 g/kg。

4. 导泻　洗胃后宜用盐类泻剂如胃管注入 25%硫酸镁，每次 0.25 g/kg，以导泻排除肠中毒物。较小儿童应注意脱水和电解质紊乱。

5. 血液净化治疗　适用于临床症状重，一般治疗无效和已发生严重并发症的患者。① 血液置换：放出中毒者含有毒物的血液，输入置换液如白蛋白溶液、纯化血浆蛋白分离液、新鲜血浆，置换量 50 ml/kg。② 血液透析：适用于水溶性、不与蛋白质结合、在体内分布比较均匀的毒物中毒，毒物可经透析液排出体外。

（二）应用解毒剂

1. 胆碱酯酶复能剂　对有机磷中毒引起的肌束震颤、肌无力、肌麻痹起对抗作用。复能剂应用原则：① 越早越好，一般认为中毒 24 小时后再给予复能剂则疗效较差，48 小时后再用则无明显作用；② 合并用药和必要的重复，即复能剂和抗胆碱药合用，以取长补短，并减少抗胆碱药的用量。常用制剂有氯磷定、解磷定和双复磷，选用一种。氯磷定、解磷定毒性小，但对敌敌畏、美曲膦酯（敌百虫）疗效差。双复磷易透过血脑屏障，并有阿托品样作用。

（1）轻度中毒：应用氯磷定或解磷定每次 15 mg/kg，肌内注射 1～2 次即可；或加入葡萄糖溶液配成 2.5%溶液，静脉缓慢推注或静脉滴注；或双复磷每次 5～10 mg/kg 肌内注射 1～2 次即可。

（2）中度中毒：应用氯磷定或解磷定，每次 15～30 mg/kg 静脉推注，以后每 2～4 小时重复 1 次，剂量减半。双复磷剂量同上。症状好转后再减量和延长用药

间隔时间，胆碱酯酶活力稳定在50%以上2日停药。

(3) 重度中毒：应用氯磷定或解磷定，每次30 mg/kg静脉推注，以后每0.5～2小时重复1次，剂量减半；或双复磷每次10～20 mg/kg，每0.5～3小时重复静脉推注1次。症状好转后再减量和延长用药间隔时间，胆碱酯酶活力稳定在50%以上2日停药。

2. 抗胆碱药　如阿托品、山莨菪碱、东莨菪碱，选用一种，其中以阿托品最常用，对抗急性有机磷农药中毒所致的呼吸中枢抑制、支气管痉挛、肺水肿、循环衰竭。阿托品用量如下，轻度中毒者每次0.02～0.03 mg/kg，皮下或肌内注射，必要时2～4小时后重复1次。中度中毒者每次0.03～0.05 mg/kg，皮下或肌内注射，每15～60分钟重复1次。重度中毒者首剂0.05～0.1 mg/kg，危重患者首剂0.1～0.2 mg/kg静脉推注，以后每次0.05 mg/kg或首剂半量，每5～10分钟静脉推注1次，至瞳孔开始散大、肺水肿消退，改为每次0.02～0.03 mg/kg，每15～30分钟皮下或肌内注射1次，至意识恢复改为每次0.01～0.02 mg/kg，每30～60分钟皮下或肌内注射1次。症状好转后再减量和延长用药间隔时间，同时合用胆碱酯酶复能剂。观察是否出现阿托品化表现，即口干、皮肤干燥、心率增快、体温略高(37.3～37.5℃)，或有小躁动、瞳孔扩大、颜面潮红、肺内湿啰音消失等。轻、中度中毒者阿托品化表现后可停药，但应严密观察24～48小时，必要时再次给药。重度中毒者至少在阿托品化表现后6小时以后停药，应严密观察24～48小时，必要时再次给药，也可低剂量维持3～5日。

（三）其他治疗

1. 强化利尿　大量输液加利尿，用以排除那些大部分分布于细胞外液、与蛋白质结合少、主要经肾由尿排出的毒物和代谢产物，并能消除脑水肿、降低颅内压。一般选用20%甘露醇或呋塞米。

2. 对症支持疗法　急性有机磷农药中毒，在洗胃和应用有效解毒剂的同时，应给予一般内科对症支持治疗，如吸氧、输液、维持电解质和酸碱平衡、预防感染、抗休克等。

【疗效观察与随访】

（一）观察内容　治疗中观察中毒表现的变化，如缩小的瞳孔有无扩大，增多的分泌物有无减少，包括出汗、流涎、流泪、肺部湿啰音。观察意识、呼吸、心率、血压、体温、心电图、肺水肿、神经系统体征等变化。应用抗胆碱药后，观察阿托品化表现。

（二）并发症观察与治疗

1. 中间综合征　发生在中毒后2～7日，主要见于经口中毒的重症患者，多见于倍硫磷、乐果、氧乐果等中毒。表现为颈肌、肢体近端及颅神经所支配的肌肉麻痹无力，呼吸肌麻痹则有呼吸困难，进行性缺氧致意识障碍、昏迷以至死亡。全血胆碱酯酶合力明显低于正常。一旦发生中间综合征，立即建立人工气道，给予机

械通气，同时应用上述解毒剂治疗，可极大提高抢救成功率。

2. 迟发性神经病　多在中毒恢复后 1～2 周开始发病，开始表现为肢端对称性麻木、疼痛，逐渐无力，发展为弛缓性麻痹，出现足（腕）下垂。恢复期一般为 0.5～1 年，少数患者遗留终身残废。治疗应给予大剂量 B 族维生素，如维生素 B_1、维生素 B_6、维生素 B_{12}，辅酶 A、三磷腺苷及肾上腺皮质激素和胞磷胆碱，辅以物理治疗及其他疗法。

【治疗经验与解析】

1. 使用阿托品存在技巧问题。普遍公认的原则是"早期、足量、反复、持续和快速阿托品化"，剂量先大后小，间隔时间先短后长，停药宁慢勿快。关于用量，一般规律为，经口服中毒者、中毒后潜伏期短及中毒症状严重者用量应增大；对中度和重度中毒者，均应静脉给药以求速效。至于重度患者的首次阿托品剂量究竟以多少为宜，各家意见颇不一致，确实也没有必要强求一致。重点是"在使用中观察、在观察中使用"，应摒弃那种"宁多勿少、宁中毒勿不足"的错误观念。重度中毒患者经治疗好转后不要立即停药，应维持用药 3～5 日。减量中病情恶化，要仔细判别是阿托品剂量不足还是阿托品过量，如果减量后瞳孔又缩小、出汗、心率加快，说明阿托品剂量不足。科学的停药指征为血液胆碱酯酶活性恢复正常。

2. 治疗后症状明显好转，稳定 2～7 日后再次出现中毒症状者，称为反跳；如无中毒症状而突然死亡者，称为猝死。反跳的原因是洗胃不彻底，毒物未清除干净；或毒物代谢后变成毒性更大的物质而储存于胆囊中，患儿进食后胆囊分泌，再次吸收而中毒；或由于停药太早，将脑水肿的瞳孔散大、烦躁、心动过速误认为是阿托品化。出现反跳可再次清除毒物，重度中毒患者注意阿托品化后不要停药太早，减量太快，通常应该维持 3～5 日，乐果中毒者不少于 1 周。出现反跳可再次阿托品化。猝死原因是有机磷直接损害心肌细胞而导致心律失常，如室性心动过速、房室传导阻滞等。因此在治疗中和恢复期要持续监测心电图，及早发现心律失常，及时治疗。

3. 小儿中毒症状与血液胆碱酯酶活性并不平行，后者变化慢于症状。有时症状重而血液胆碱酯酶活性下降幅度不大，在治疗后临床症状好转而血液胆碱酯酶活性恢复慢。此点在治疗中应予注意。

第四节　肠源性青紫症

肠源性青紫症（enterogenous cyanosis）是由于摄入大量含有亚硝酸盐的食物而表现为高铁血红蛋白血症的中毒性疾病。这些食物包括：① 贮存过久的新鲜蔬菜、泡菜、腐烂蔬菜及放置过久的煮熟蔬菜，此时原来菜内的硝酸盐在硝酸盐还原菌的作用下转化为亚硝酸盐；② 刚腌制不久的蔬菜含有大量亚硝酸盐，一般于腌后 20 日消失；③ 饮用硝酸盐或亚硝酸盐含量高的苦井水、蒸锅水，或用该水煮粥或食物，再在不洁的锅内放置过夜后，则硝酸盐在细菌作用下还原为亚硝酸盐；

④ 食用蔬菜(特别是菜叶)过多时,大量硝酸盐进入肠道,若肠道消化功能欠佳,则肠道内的细菌可将硝酸盐还原为亚硝酸盐;⑤ 腌肉制品加入过量硝酸盐和亚硝酸盐;⑥ 误将亚硝酸盐当食盐加入食品;⑦ 奶制品中含有枯草杆菌,可使硝酸盐还原为亚硝酸盐;⑧ 自制青菜水喂婴儿。亚硝酸盐能使血液中正常携氧的低铁血红蛋白氧化成高铁血红蛋白,因而失去携氧能力而引起组织缺氧,出现青紫而中毒。

【诊断标准】

1. 病史　有进食大量叶菜类或腌制不久的蔬菜、存放过久的熟菜史,或进食腌肉制品,或饮用硝酸盐或亚硝酸盐含量高的苦井水、蒸锅水史。

2. 临床表现　潜伏期数十分钟或 1～3 小时,轻者口唇、口周、舌尖、甲床青紫,可无缺氧症状。重者全身皮肤及黏膜呈现不同程度青紫色,头痛、头晕、乏力、胸闷、气短、心悸、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、腹胀等。严重者出现烦躁不安、精神委靡、反应迟钝、嗜睡、意识丧失、血压下降、心律不齐、惊厥、昏迷、呼吸衰竭甚至死亡。

3. 实验室检查　① 血液高铁血红蛋白定量升高(正常为 1%～2%);② 静脉血呈紫黑色,在空气中振摇或用氧气吹后不变为鲜红色,放置 5～6 小时才变为鲜红色;如加入 1%氰化钾或氰化钠 3 滴,1 分钟内变为鲜红色;③ 静脉血用分光镜检查在 618～630 nm 间有吸收光带,加入硫化胺或氰化钾后吸收光带消失。

具备上述病史和临床表现,又具备实验室检查之一项,可确诊本病。

【治疗方案】

(一) 清除毒物与吸氧　如果中毒时间短、病情较重,应迅速催吐、及早洗胃,并大量饮水,经胃管注入 50%硫酸镁,每次每岁 2 ml 导泻。立即给予吸氧处理。

(二) 解毒剂应用

1. 亚甲蓝　轻者可口服亚甲蓝,每次 2～5 mg/kg。重者立即用 1%亚甲蓝 0.1～0.2 ml/kg(1～2 mg/kg),加入 25%或 50%葡萄糖液配成 1%溶液,在 10～15 分钟内缓慢静脉推注。如 0.5～1 小时后仍未好转,上述治疗可重复给药。

2. 其他药物　将维生素 C 1～2 g 加入 10%或 50%葡萄糖液 100 ml 中静脉滴注。古拉定(还原型谷胱甘肽)1～1.5 g/m^2,加入葡萄糖液中静脉滴注。重症者可应用细胞色素 C,每次 0.25～0.5 mg/kg,加入葡萄糖液中静脉滴注。病情平稳后,继续给予能量合剂、维生素 C 等。

(三) 对症治疗　血压下降者给予升压药物,惊厥者应用镇静剂。对心肺功能受影响的患者应对症处理,如用呼吸兴奋剂、纠正心律失常药物等。病情危重者输新鲜血(200～400 ml)或用换血疗法。

【疗效观察与随访】　治疗中观察发绀、呼吸、心率、血压、意识等变化。有条件可检测血液高铁血红蛋白定量,如超过 1.5%,则出现发绀;如为 20%,则有缺氧症状;如为 40%,则症状严重。

【治疗经验与解析】

1. 本病多见于儿童。针对主要的中毒原因,可采取如下预防措施:① 蔬菜应妥善保存,防止腐烂,不吃腐烂的蔬菜;② 食剩的熟菜不可在高温下存放长时间后再食用;③ 勿食大量刚腌的菜,腌菜时盐应多放,至少腌至15日以上再食用;但现泡的菜,最好马上就吃,不能存放过久,腌菜时选用新鲜菜;④ 不要在短时间内吃大量叶菜类蔬菜;⑤ 不要吃入过量硝酸盐和亚硝酸盐的腌肉制品;苦井水勿用于煮粥,尤其勿存放过夜;⑥ 防止错把亚硝酸盐当食盐或碱面用;⑦ 自制青菜水喂婴儿时,青菜先用开水烫5分钟,弃水后再烹调,取汤汁。

2. 亚硝酸盐是一种氧化剂,可使正常低铁血红蛋白氧化成高铁血红蛋白,失去输氧能力而使组织缺氧,因此治疗中立即给予吸氧处理。亚甲蓝是亚硝酸盐中毒的特效解毒剂,能还原高铁血红蛋白,恢复正常输氧功能。同时应用高渗葡萄糖可提高血液渗透压,能增加解毒功能并有短暂利尿作用。

第五节　杀鼠药物中毒

杀鼠药物中毒(rodenticides poisoning)是由于误服杀鼠药物而导致的全身中毒性疾病。杀鼠药有许多种类,抗凝血杀鼠药包括敌鼠(Diphacinone)、溴敌隆(Bromadiolone)、溴鼠灵(Brodifacoum)等,通过抑制维生素K的合成而起毒性作用。中枢神经兴奋性杀鼠药有毒鼠强(Tetramine),化学名为四亚甲基二砜四胺,通过拮抗γ-氨基丁酸的作用而致惊厥,使血清酶活性增加导致脏器损害。有机氟杀鼠药包括氟乙酰胺(Fluoroacetamine)和氟乙酸钠(Sodium Fluoroacetate),通过氟乙酸与乙酰辅酶A结合,阻断三羧酸循环而导致毒性作用,氟可使血钙下降而致惊厥,形成氟血红蛋白而致缺氧,抑制胆碱酯酶而致有机磷中毒的症状。安妥(Antu)损害肺毛细血管,引起肺出血、肝肾病变。

【诊断标准】

(一) 抗凝血杀鼠药中毒

1. 近期3～5日(少数可数周)内有明确的服毒史,或从血、尿、可疑药物、食物、呕吐物、胃内容物中检出毒物。

2. 具有精神差、恶心、呕吐、腹痛、纳差、低热、关节疼痛、腰痛等全身症状。

3. 具有明显的出血症状,如便血、尿血、鼻衄、阴道出血、眼结膜下出血、皮下血肿及脑出血等,严重者可导致失血性贫血、低血压、休克。心、脑出血,可有发绀、抽搐、昏迷、脑疝。

4. 实验室检查可见凝血时间、凝血活酶生成时间、凝血酶原时间明显延长,可有正细胞贫血、血小板计数减少。

(二) 毒鼠强中毒

1. 数小时至2日内有明确的服毒史,或从血、尿、可疑药物、食物、呕吐物、胃

内容物中检出四亚甲基二砜四胺。

2. 轻度中毒表现为头晕、头痛、恶心、呕吐、腹痛、四肢麻木、乏力等。中度中毒除以上表现外，有烦躁、轻度意识障碍、阵发性抽搐、肝肾功能损害。重度中毒表现为昏迷、全身阵发性强直性抽搐、颈部抵抗、口吐白沫、角弓反张、全身发绀、呼吸衰竭、急性肾衰竭等。

（三）有机氟杀鼠药中毒

1. 数小时内有明确的服毒史，或从血、尿、可疑药物、食物、呕吐物、胃内容物中检出毒物。血氟、尿氟升高。硫靛反应检出血液中氟乙酸。

2. 轻度中毒表现为恶心、呕吐、头晕、头痛、腹痛、乏力、眼球震颤、发呆、心动过速等；中度中毒除上述症状外，伴有烦躁不安、肢体阵发性抽搐、呼吸困难，可有有机磷中毒的症状；重度中毒表现为惊厥、昏迷、癫痫样抽搐，大小便失禁、血压下降以及脑水肿、心力衰竭和呼吸衰竭的表现等。外周血白细胞及中性粒细胞升高，肝肾功能损害，心肌酶谱升高。心电图检查可有 ST 段改变、T 波倒置、心动过速、早搏。

（四）安妥中毒

1. 有明确的服毒史，或从可疑药物、食物、呕吐物、胃内容物中检出毒物。

2. 有口渴、恶心、呕吐、头晕、乏力、嗜睡、咳嗽、呼吸困难、发绀、咳粉红色泡沫痰、眼球震颤、低体温、血糖一过性升高等表现。可有肺水肿、肺出血、肝肾功能损害等表现。严重者惊厥、昏迷、休克、窒息。

【治疗方案】

（一）抗凝血杀鼠药中毒

1. 清除毒物　对于意识清醒且经口中毒小于 24 小时者应立即催吐，使用自动洗胃机彻底洗胃，每次灌入量为 6～10 ml/kg，直至洗出液澄清为止。洗胃结束后可由胃管注入 20 %甘露醇，每次 2～4 ml/kg，或 25%硫酸镁，每次 0.25 g/kg 导泻。

2. 维生素 K_1　轻度出血者每次给予维生素 K_1 10 mg 肌内注射，或加入葡萄糖溶液中静脉滴注，每日 2～3 次，用药至出血停止、凝血酶原时间恢复正常，敌鼠中毒者疗程一般为 3～5 日，溴敌隆、溴鼠灵中毒为 12～15 日。重度出血者首剂 20 mg 缓慢静脉推注，继用 10～20 mg 加入葡萄糖溶液中静脉滴注，每日 2～3 次。维生素 K_1 最大量每日<5 mg/kg。待凝血酶原时间恢复正常、出血停止后，再改口服维生素 K_1 维持，5～10 mg 每日 3 次，敌鼠中毒者疗程一般 8～14 日；溴敌隆、溴鼠灵的半衰期长，需维持用药 60 日以上，以防止迟发性出血。对于出血严重者输注新鲜冰冻血浆每次 10 ml/kg，或凝血酶原复合物，首次 40 U/kg，以后 15～20 U/kg维持，直至出血停止，疗程一般 8～14 日。

3. 糖皮质激素　每日应用地塞米松 5～10 mg 静脉滴注，可有助于降低毛细血管通透性和提高机体应激能力，疗程依据病情而定。

4. 维生素C等　应用维生素C，每日2～4 g加入葡萄糖溶液中静脉滴注。可合用维生素P或葡萄糖酸钙，可降低毛细血管通透性及脆性，加速血液凝固。

5. 输血　酌情给中、重度贫血者输红细胞悬液、新鲜血，以纠正贫血。

6. 血浆置换　在应用维生素K_1治疗的同时可进行血浆置换，输注羟乙基淀粉（贺斯）、新鲜冰冻血浆、白蛋白置换患者等量血浆。血浆置换1～2日后出血停止、凝血功能恢复正常。重度溴敌隆、溴鼠灵中毒者的维生素K_1维持治疗可缩短至30日。

（二）毒鼠强中毒

1. 清除毒物与吸氧　催吐、洗胃、导泻同上。洗胃时使用1 g/kg药用炭加35℃的清水即可，完毕后留置10～30 g药用炭于胃中。给予高流量（4～5 L/min）氧气吸入，必要时面罩加压给氧。

2. 保持呼吸道通畅　多数中毒患者有恶心、呕吐和抽搐等症状，易致呼吸道阻塞。应将患者平卧、头偏向一侧，随时清出口腔内分泌物，口腔内可放置牙垫，防止舌唇咬伤，又可以随时吸痰。对于持续抽搐且镇静药物不能控制者，或出现呼吸抑制时，应尽快行气管插管，进行呼吸机辅助呼吸。

3. 二巯基丙磺酸钠　首剂5 mg/kg，以后2.5 mg/kg肌内注射。轻度中毒者每12小时1次，连用3日；中度中毒者每8小时1次，连用3～4日；重度中毒者每6小时1次，1～2日后改为每12小时1次，再连用2～3日，或根据病情逐渐延长给药时间。基层医院如果缺少二巯基丙磺酸钠，可在洗胃后注入50%乙醇（白酒），2～3 ml/kg留置胃中。

4. 维生素C与维生素B_6　每日静脉滴注2～4 g维生素C和0.4～0.6 g维生素B_6。大剂量维生素B_6联合二巯基丙磺酸钠，能逐渐减轻并有效控制惊厥的发生。

5. 止惊与脱水　未抽搐者常规给予苯巴比妥5 mg/kg肌内注射。对惊厥者应用地西泮（安定），0.3～0.5 mg/kg静脉缓慢推注，婴幼儿1次用量$<$5 mg，$>$5岁1次用量$<$10 mg，注射速度每分钟1 mg，可在15～30分钟重复1次。可联合应用苯巴比妥，每次5～10 mg/kg肌内注射，3～4小时重复1次。可加用氯丙嗪、异丙嗪冬眠合剂，或水合氯醛灌肠。给予20 %甘露醇1 g/kg静脉推注，降低颅内压。意识不清者应用纳洛酮静脉滴注，每次0.1 mg/kg。

6. 血液灌流　血液灌流能有效清除体内毒鼠强，疗效较好。血流量控制每分钟100～150 ml，首剂肝素0. 5～1 mg/kg，每30分钟追加2～8 mg，净化时间2小时。治疗结束给予与肝素等量的鱼精蛋白静脉注射，预防出血。

（三）有机氟杀鼠药中毒

1. 清除毒物与吸氧　同毒鼠强中毒。

2. 乙酰胺（解氟灵）　为特效解毒剂。轻、中度中毒者每日0. 1～0. 3 g/kg，分2～4次肌内注射，首次剂量为日量的1/2，一般应用3～7日，逐渐减量。重度

中毒者首次 0.2 g/kg 静脉滴注，以后每日 0. 1～0. 3 g/kg，分 2 次静脉滴注，逐渐递减剂量，一般应用 5～7 日。基层医院如无乙酰胺，可应用醋精（甘油醋酸酯，乙二醇乙酸酯）、半胱氨酸或无水乙醇。醋精 100 ml 溶于 500 ml 水中，分次饮用，或按 0.1～0.5 ml/kg 肌内注射，每 30 分钟可重复 1 次，因有局部刺激性，要轮换注射部位。无水乙醇 5 ml 加入 10%葡萄糖溶液 100 ml 中静脉滴注。可应用 10%葡萄糖酸钙 3～5 ml 加入葡萄糖液静脉滴注 7 日（有心肌损害时慎用），以使氟乙酰胺或氟乙酸钠转化为氟乙酸钙而解毒。

3. 对症治疗　止惊与脱水、保持呼吸道通畅的治疗同毒鼠强中毒。有心肌损害者，应用磷酸肌酸钠、果糖二磷酸钠、能量合剂、维生素 C 等。纠正心律失常。血压下降可用升压药。并注意水、电解质平衡。

（四）安妥中毒

1. 清除毒物　催吐、洗胃、硫酸镁导泻同上。洗胃用 1∶5 000 高锰酸钾溶液，禁用碱性溶液，完毕后留置 10～30 g 药用炭于胃中。

2. 对症治疗　肺水肿者采取半卧位，限制入液量和输液速度。惊厥者给予止惊药物。肝损害者应用保肝药物。禁用脂肪类食物，因脂肪可加速毒物吸收。

3. 硫代硫酸钠　重症者应用 25%硫代硫酸钠，0.25～0.5 g/kg，静脉滴注。

【疗效观察与随访】　治疗中密切观察病情变化，观察内容包括各项生命体征、意识反应、瞳孔的变化、呼吸节律、口唇颜色、血氧饱和度改变、血气检测和尿量等。重症患者应进行床边心电监护，进行电解质及酸碱平衡的监测。有重要脏器损害者，在中毒症状消失、病情好转后要随访监测脏器功能。

【治疗经验与解析】

1. 明确患儿误服的药物种类是有效治疗的前提。许多家长并不知道杀鼠药的学名，只知道“俗名”，医师应了解这些名称。毒鼠强在民间称为三步倒、没命鼠、没鼠命、闻到死、四二四、王中王。氟乙酰胺俗称为气死猫。敌鼠又称为敌鼠钠。溴敌隆也称为灭鼠酮、乐万通、Maki。

2. 抗凝血杀鼠药中毒后 12～24 小时才出现症状，因潜伏期长，病史多不清楚，且早期症状较轻，易误诊。因此，对可疑中毒者应及早检查凝血酶原时间、凝血时间以早期诊断。有条件的医院可对可疑药物、食物、呕吐物、胃内容物作毒物鉴定。使用维生素 K_3、维生素 K_4 对抗凝血杀鼠药中毒引起出血无效。

3. 溴敌隆、溴鼠灵的半衰期长，可达 50 日以上。对溴敌隆、溴鼠灵中毒患者，给予血浆置换合并维生素 K_1 的治疗效果优于单用维生素 K_1 的治疗效果，可明显缩短维生素 K_1 的治疗时间，缩短病程，降低复发率。血浆置换既能有效清除循环中的溴敌隆，又能补充凝血因子，纠正凝血功能障碍。血浆置换前须对管道进行肝素化，为避免加重对患者凝血功能的影响，可采用低分子肝素，继之用等量鱼精蛋白中和。

4. 毒鼠强在体内排泄缓慢。对中毒者应用血液灌流治疗，既能较快、彻底地

清除循环中的毒鼠强,又可清除血液中炎性介质,减轻组织器官的损害,缓解病情。进行血液灌流治疗的患者的症状、心肌酶、脑电图等均优于不进行血液灌流治疗的中毒者。有条件的医院应首先选择血液灌流治疗毒鼠强中毒。毒鼠强中毒时因全身肌肉持续抽搐,导致呼吸肌麻痹或窒息,是其死亡的主要原因。因此,控制抽搐、尽快恢复正常通气功能,是挽救患者生命、提高抢救成功率的关键。毒鼠强中毒与有机氟杀鼠药中毒的临床症状相似,如果无法确定毒物种类或无法进行毒物鉴定,可联合应用乙酰胺(解氟灵)与二巯基丙磺酸钠。

5. 有机氟杀鼠药在中毒症状未解除前,应尽量避免应用碱性药物,以免加速氟乙酸的形成。由于氟化物能抑制胆碱酯酶,组织中乙酰胆碱含量增加,出现有机磷中毒症状。如病史不清,无条件立即分析毒物,可行乙酰胺探索性治疗。如病情好转,要考虑有机氟中毒;反之为有机磷中毒,使用阿托品解毒治疗。

第六节　婴儿捂热综合征

婴儿捂热综合征(infant muggy syndrome)又名婴儿闷热综合征、婴儿蒙被综合征,是由于家长将健康或轻病婴儿包裹过暖,引起高热、大汗继而发生缺氧与低血容量休克的综合征。在寒冷季节较常发生,多见于农村地区,尤多见于1岁以内的婴儿。捂热过久或保暖过度是发病的基本条件。

【诊断标准】

1. 病史　在冬春季节,1岁以内的小婴儿或新生儿有厚衣包裹、被褥捂热史。

2. 临床表现　① 高热、大汗后伴有高渗性脱水及循环衰竭表现,甚至体温不升;② 有缺氧表现,发绀或面色苍白,有呼吸急促、节律不规则、心率增快等;③ 可有肺、脑、心、肾等多系统器官功能不全的表现,如呼吸衰竭、脑水肿、心功能不全或循环衰竭等。

3. 实验室检查　血钠和(或)血浆渗透压升高;可有血 HCO_3^- 降低、pH 下降、低氧血症及高碳酸血症。

具有上述第1～3项可诊断为婴儿捂热综合征。

【治疗方案】

(一) 降温　降温是治疗的基本措施。首先应立即去除捂热原因,撤离高温环境,将患儿移至空气新鲜和通风良好的地方,迅速采用物理降温法,如冰垫、温水擦浴等,勿用发汗退热药物,以免出汗过多加重虚脱。降温过程中大量出汗时应用干毛巾随时拭净,新生儿应注意避免低体温和硬肿症的发生。

(二) 吸氧　迅速吸氧以提高血氧分压、血氧饱和度和血氧含量,改善机体缺氧症状和呼吸。合理选择给氧方式,如鼻导管、头罩、面罩气囊加压给氧。出现呼吸衰竭者经吸氧后缺氧不改善者,可选择高频喷射给氧、持续正压呼吸(CPAP)等机械通气措施。

（三）止惊　抗惊厥药物首选地西泮 0.2～0.5 mg/kg 缓慢静脉推注，亦可选用 10%水合氯醛 0.3～0.5 ml/kg 灌肠，反复抽搐者给予苯巴比妥 8～10 mg/kg 肌内注射。

（四）液体疗法　补液纠酸是抢救的重要措施，应积极纠正失水、电解质紊乱和纠正酸中毒。一般患者输液量为每日 100～150 ml/ kg，张力为 1/3～1/4 张，用 5%葡萄糖溶液。疑有脑水肿者，避免应用低渗溶液或葡萄糖，以免加重脑水肿。在综合治疗的基础上给予能量合剂、维生素 C、维生素 E 等药物，以促进脑功能的恢复。

（五）对症处理　有脑水肿者可用 20%甘露醇每次 0.5 g/kg 静脉推注，地塞米松每次 0.5～1.0 mg/kg短程应用，呋塞米（速尿）每次 1 mg/kg 与前两药交替使用。如有循环衰竭，可用低分子右旋糖酐 20 ml/kg 扩容。有酸中毒者，应在保持气道通畅、改善通气的基础上，用等渗（1.4%）碳酸氢钠溶液 10 ml/kg 静脉滴注，速度不宜太快，避免发生脑水肿。应用纳洛酮，每日 0.1～0.2 mg/kg 静脉滴注，应用 2～5 日。有心力衰竭者输液速度应严格控制，可在中心静脉压监测下输液，以免加重心脏负担，正确使用洋地黄类药物，保护心肌功能。

（六）高压氧治疗　高压氧可加强氧在脑组织中的弥散和利用，使脑血管收缩，减轻脑水肿，对缩短病程、恢复意识和减轻后遗症有效。宜在病程平稳后尽早使用。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中注意心率、呼吸、神志、精神反应、尿量、体温、血氧饱和度和血氧含量等。

2. 预后　本病的“捂热”时间越长、年龄越小，其病情就越重，多脏器功能衰竭发生率越高，受累器官越多，死亡率越高，预后越差，成活者的后遗症越多。本病病死率高达 18.33%，且后遗症较多，出院存活者有 15%遗留中枢神经系统后遗症，以继发性癫痫最多，其次为脑性瘫痪、失明、失语、智能低下等。因此，要定期随访，监测后遗症的发生。经治疗患儿体温恢复正常、无缺氧症状，肺、脑、心、肾等器官功能正常为好转，经随访 5 年无后遗症者为治愈。

【治疗经验与随访】

1. 本病起病急骤，发展迅速，病死率高，存活者后遗症较多，应及时诊断，积极治疗，改善缺氧症状，维持肺、脑、心、肾等器官的正常功能。治疗重点是退热、迅速给氧、补液纠酸。

2. 本病虽存在高渗性脱水，但补液不用单纯的葡萄糖溶液，以避免脑水肿的加重。对重症病例，应参照血生化、血气分析结果进行补液。

3. 应普及卫生宣教，提倡母婴分睡，嘱家长避免将婴儿蒙被过严或含着奶头睡在母亲腋下，出门时不要用衣被包裹得太紧太厚，注意空气流通。对重症病例应向家长交代预后，如可发生癫痫、脑性瘫痪、失明、失语、智能低下等，使家长有

心理准备，避免医疗纠纷。

第七节　中暑与暑热症

中暑(heat stroke)与暑热症(summer fever)均为热病(heat illness)，是由于小儿在高温、高湿环境中或在烈日直射下活动时间较长，导致体温调节功能失衡，水与电解质代谢紊乱和神经系统功能损害等一系列症状的临床综合征。一般将起病急、病情较重者称为中暑(heat stroke)，将起病缓、症状较轻、持续时间较长者称为暑热症(summer fever)。暑热症多见于1～3岁幼儿。

【诊断标准】

（一）中暑诊断依据

1. 有接触高温环境或在烈日下暴晒病史。
2. 突起体温升高、大汗、失水伴烦躁、嗜睡、肌肉抽搐或意识丧失。
3. 血钠、血氯减低，尿中肌酸增高。

具有上述第1、2项，伴或不伴第3项，可诊断为中暑。

（二）中暑分型诊断

1. 超高热型　以超高热为主。体温＞40℃，无汗，皮肤干燥，烦躁，心跳呼吸加速，严重者抽搐、昏迷、瞳孔缩小。

2. 热衰竭型　以循环衰竭为主。无发热，面色苍白，皮肤湿冷，血压下降，脉搏细弱，头晕，恶心，呕吐，意识淡漠，瞳孔散大。严重者抽搐，昏迷。

3. 热痉挛型　以低钠血症与脱水为主。大汗淋漓，肌肉(腓肠肌)疼痛、痉挛，体温稍高或正常，口渴，尿少。

4. 日射病型　以头部温度高为主。在烈日下直立过久，头部温度＞40℃，但腋温正常，有剧烈头痛、头晕、眼花、恶心、呕吐、耳鸣、烦躁、头面部皮肤潮红。严重者抽搐，昏迷。

（三）中暑分级诊断

1. 先兆中暑　在高温下多汗、口渴、头昏、耳鸣、胸闷、心慌、恶心、无力，体温正常。

2. 轻症中暑　除上述表现外，体温＞38℃，面色潮红，皮肤灼热，面色苍白，呕吐，大汗，皮肤湿冷，血压下降，脉搏细弱而快。

3. 重症中暑　除上述表现外，体温＞40℃，突然昏倒或痉挛，皮肤干燥无汗。

（四）暑热症诊断依据

1. 夏季持续1～3个月的发热，体温38～40℃，天气越热体温越高，多饮多尿，少汗或无汗，病久可有食欲减退、面色苍白、消瘦、烦躁。气候凉爽体温下降，症状消失。

2. 体格检查无明显异常。实验室检查除部分患者血淋巴细胞增多外，其他正常。

3. 排除各种感染、自身免疫性疾病、血液病、肿瘤等。

具有上述三项者可诊断为暑热症。

【治疗方案】

（一）降温

1. 物理降温　对中暑高热者，立即将患儿转移到阴凉通风处或有空调的房间中。头部、颈部、腋下和腹股沟处放置冰袋，用凉水或35%乙醇液浸湿毛巾全身擦浴，再用电风扇向患儿吹风。在上述治疗过程中须不断地按摩四肢，以防周围循环不良。对暑热症可将患儿转移至有空调的房间中。

2. 药物降温　在物理降温时，皮肤受冷的刺激可引起血管收缩和肌肉震颤，影响散热并使机体产热增加，因此须配合药物降温，首选氯丙嗪，每次0.5～1.0 mg/kg加入适量生理盐水中，在1～2小时内静脉滴注，可扩张周围血管，减少肌肉震颤，达降温目的，但对面色苍白、肢端冷、血压已明显下降者不用。糖皮质激素对中暑高热昏迷患儿有迅速退热作用，减少中暑合并症的发生。用法为氢化可的松4～8 mg/kg加入5%葡萄糖液中静脉滴注，2小时内滴完；或用地塞米松每次0.25～0.5 mg/kg静脉推注。

在上述降温过程中必须密切监测肛温，待肛温降到38℃即停止降温，以防体温过低而虚脱。用氯丙嗪静脉滴注时，要密切观察血压，如血压明显下降则停用氯丙嗪，用多巴胺每分钟5～8 μg/kg加入5%葡萄糖盐水中静脉滴注以适当升高血压。

（二）补充水分和电解质

1. 对中暑轻、神志清醒患儿或暑热症患儿给予冰含盐汽水饮料或含盐冷开水口服。

2. 对中暑较重、发热、口渴、烦躁、黏膜干燥、血渗透压偏高者，静脉滴注1/3张含钠液。对恶心、呕吐、软弱乏力、脉细数、有脱水体征、血渗透压或血钠测定偏低者，用2/3张含钠液或0.9%生理盐水静脉滴注。

3. 有代谢性酸中毒时，用1.4%碳酸氢钠液10～15 ml/kg静脉滴注。

4. 对中暑热痉挛型即用生理盐水静脉滴注。肌肉抽搐频繁者，用地西泮（安定）肌内注射。

（三）防治并发症

1. 脑水肿　超高热、酸中毒和休克均可产生脑水肿，应在快速降温和输液同时，用20%甘露醇和呋塞米脱水降压。如有中枢性呼吸衰竭、呼吸节律改变、发绀明显、吸氧无效或呼吸将停者，应及时气管插管，应用呼吸机供氧，并以血气分析监测，在2小时内将血$PaCO_2$降到9.65 kPa(35 mmHg)左右，以减少脑血流量，减低颅内压。

2. 休克　严重中暑高热、大汗后易发生休克，应先用生理盐水、低分子右旋糖酐、1.4%碳酸氢钠液静脉快速滴入，以扩容、纠酸、减低血黏度，防止 DIC，应用多巴胺静脉滴注。

3. DIC　严重中暑超高热可出现 DIC，此时除积极降温、扩容、纠酸或抗休克外，用双嘧达莫阻止血小板黏附与凝集，以肝素抗凝。参见“弥散性血管内凝血”一节。

4. 暑热症并发症　患儿病程长者，可有营养不良、并发呼吸道感染、消化不良、脱水、酸中毒等。给予相应治疗。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中注意观察体温、脱水体征、血压、心音、心率、尿量、呼吸、皮肤有无瘀点、血电解质、血气分析变化等。注意有无脑水肿、呼吸衰竭、休克、DIC 的表现。

2. 预后与随访　先兆中暑如及时离开高温环境，经休息短时间内可恢复。轻症中暑，治疗及时者 4～5 小时可恢复，预后好。重症中暑、并发脑水肿、呼吸衰竭和重要器官功能损害者预后差，出院后随访监测脏器功能。暑热症患儿病程长，少数患儿连续在 2～3 个夏季发病，但再发时症状较轻，病程较短。经治疗后体温恢复正常、无并发症、机体各器官功能恢复正常为治愈。

【治疗经验与解析】

1. 中暑主要治疗是迅速降温、补充水分和电解质，治疗并发症。要提高对先兆中暑的认识，发现有先兆中暑的小儿应使其迅速离开现场，及时采取综合性治疗措施。中暑补液过程中，总的液量不宜过多，速度不宜过快，以防心力衰竭。

2. 中暑退热一般不用退热药，以免发汗加重循环障碍。如中暑伴有其他急性感染，或高热而无循环障碍，或经各种降温措施体温仍居高不下者，可用退热药，如对乙酰氨基酚溶液、布洛芬溶液。

3. 嘱家长在炎热的夏季尽量减少孩子在烈日下或通风不好的地方玩耍，出汗多时应经常饮用含盐或清凉饮料如凉盐开水、绿豆汤、酸梅汤、绿茶等，并利用通风设备使皮肤保持凉爽。对酷热下体育锻炼、劳动的学生，要合理安排作息时间，劳动时要戴遮阳帽，注意防暑降温。对有暑热症病史的儿童，夏季尽可能移居到比较阴凉的地区。

第八节　毒蛇咬伤

毒蛇咬伤(snake bite)是人被毒蛇咬伤后，具有神经毒性或血液毒性作用的毒液侵入人体，产生局部损害和全身中毒症状的临床综合征。我国毒蛇有 50 多种，各种毒蛇的毒物成分不同，因此，毒蛇咬伤后发生的症状和病情轻重也不一样。

【诊断标准】

1. 有明确的毒蛇咬伤病史，局部有成对的 2 个较深而大的牙痕，相距 1～

2 cm。有时毒牙痕为1～4个。

2. 被产神经毒素的毒蛇咬伤后，局部无红肿，疼痛较轻，有麻木感。在0.5～2小时后出现头晕、嗜睡、呕吐、腹痛、流涎、语音不清、听力障碍、张口和吞咽困难、声嘶、复视、眼睑下垂、乏力、肌痛、四肢弛缓性瘫痪、抽搐、发热、呼吸肌麻痹、呼吸困难、瞳孔散大、大小便失禁、昏迷。

3. 被产血液毒素的毒蛇咬伤后，局部红肿，剧痛，出血，瘀斑，水疱，血疱，逐渐坏死、皮肤紫黑，向近端迅速扩展。局部淋巴结肿痛。数分钟后出现头晕、眼花、胸闷、心悸、气促、溶血性黄疸、血红蛋白尿、少尿、无尿、肾衰竭、发绀、心律不齐、血压下降、心音低钝、休克。实验室检查可见血小板、纤维蛋白原减少，凝血酶原时间延长，肌酸磷酸激酶、肌酐升高。

4. 天然乳胶凝集抑制试验、酶标快速蛇伤蛇种试验可确定毒蛇种类。

具备上述第1、2或第1、3项，伴或不伴第4项，可诊断为毒蛇咬伤。

【治疗方案】

（一）局部处理

1. 早期结扎　咬伤后立即在伤口近端2～3 cm处扎止血带，阻断静脉血液和淋巴回流，但需每隔15～20分钟放松1～2分钟，以免肢体坏死。

2. 冲洗伤口　结扎后立即用冷清水或冷盐水反复冲洗，以洗去伤口毒液，直至流出的血水变为鲜红色为止。最好用5%依地酸二钠钙、1∶5 000高锰酸钾或3%过氧化氢溶液。可在冲洗同时从上向下挤压肢体，使毒液外流。

3. 扩创排毒　局部消毒后，用刀片切开两牙痕之间的皮肤，取出可能折断的毒牙。在牙痕处作十字形切口，长1～2 cm，深约3 cm，注意勿伤及肌腱、神经、血管。用吸乳器、拔火罐吸出毒液。咬伤超过24小时，可在肿胀近端针刺引流。

4. 局部封闭　在伤口周围及肿胀上方3～4 cm处，皮下注射0.25%～0.5%普鲁卡因5～20 ml加地塞米松5 mg，或用胰蛋白酶2 000～4 000 U或糜蛋白酶15～30 mg溶于0.25%普鲁卡因5～20 ml，皮下注射作环形封闭。每日2～3次。也可用季德胜蛇药（南通蛇药）等蛇药片水溶后外敷，或用新鲜半边莲捣烂加雄黄外敷，禁用酸类或碘类烧灼伤口，禁用冰袋。伤口周围可应用抗蛇毒血清5 000～10 000 U皮下注射或肌内注射。

（二）全身处理

1. 抗蛇毒血清　如能确定毒蛇种类，可用单价抗蛇毒血清。单价抗蛇毒血清一次注射量分别为，抗蝮蛇毒血清8 000 U，抗五步毒蛇血清10 000 U，抗眼镜蛇毒血清10 000 U，抗金环蛇毒血清5 000 U，抗银环蛇毒血清5 000 U，抗蝰蛇毒血清5 000 U。如不能确定毒蛇种类，可用多价抗蛇毒血清5 000～10 000 U。应用前需进行皮肤试验，阴性者将抗蛇毒血清加入生理盐水或葡萄糖溶液100 ml中静脉滴注，重症者根据病情可重复应用。皮肤试验阳性者，可进行脱敏注射法，或先肌内注射异丙嗪1 mg/kg加地塞米松5 mg，然后再静脉注射抗蛇毒血清，注意严

密观察反应。如间隔 36 小时再次应用，应重新做皮试。

2. 蛇药　被产神经毒素的毒蛇咬伤后，可应用广东蛇药、广西蛇药、蛇伤解毒片、湛江蛇药。被产血液毒素的毒蛇咬伤后，可应用南通蛇药、上海蛇药、红卫蛇药。每次口服南通蛇药 5 片，重者每次口服 10～15 片，每日 3～4 次，直至症状消失。上海蛇药可口服，上海蛇药注射液可肌内注射或静脉滴注，每次 1 支，每日 3～6 次，疗程 3～5 日。

3. 其他治疗　被产神经毒素的毒蛇咬伤后，常规应用新斯的明，每次 0.03～0.04 mg/kg，皮下注射，或加兰他敏，每次 0.05～0.1 mg/kg，皮下注射，每日 1 次。早期应用糖皮质激素，3～5 日，防止中毒性休克。皮试阴性后应用破伤风抗毒素 10 000 U，或破伤风人免疫球蛋白 3 000 U 臀部肌内注射，预防破伤风，后者不需皮试。常规应用抗生素防治继发感染。补液利尿，维持水电解质平衡。出现少尿、血红蛋白尿者应用利尿剂如呋塞米，1 mg/kg 静脉推注。出现传导阻滞、室颤等心律失常，应用抗心律失常药物。防治肾衰竭、休克、心力衰竭、呼吸衰竭，参见有关章节。禁用或慎用中枢抑制药物、横纹肌松弛药物、肾上腺素和抗凝药物。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中监测各种生命体征如体温、血压、心率、呼吸和外周血氧饱和度等。动态监测实验室指标，如肝肾功能、心肌酶谱、电解质、血气分析、血常规、床边 X 线胸片、心电图、肌电图、凝血及出血检查等。

2. 随访　被产神经毒素的毒蛇咬伤治疗后，注意随访进行肌电图、肌力、听力以及神经系统各项检查。被产血液毒素的毒蛇咬伤治疗后，注意随访肝肾功能、血常规、尿常规、心电图等。

【治疗经验与解析】

1. 本病的特效解毒治疗是应用抗蛇毒血清。早期应用效果好，可很快控制中毒症状。如果出现心、脑、肾损害的严重表现，再应用抗蛇毒血清，则效果较差。在局部治疗中，胰蛋白酶和糜蛋白酶可分解蛇毒蛋白，早期局部封闭疗效满意，具有高效、速效、广谱、安全可靠的特点。

2. 被产血液毒素的毒蛇如五步蛇、竹叶青咬伤后，局部症状重，全身中毒症状的潜伏期短，易被重视而早期治疗。被产神经毒素的毒蛇如金环蛇、银环蛇咬伤后，局部症状轻，早期无全身中毒症状，中毒的潜伏期长，容易被忽视。一旦出现症状，容易误诊而延误治疗。混合毒素兼有血液毒素和神经毒素，产混合毒素的毒蛇如蝮蛇、眼镜蛇咬伤后，症状介于上述两类毒蛇之间。因此，早期观察毒蛇咬伤的伤口十分重要，被无毒蛇咬伤者，局部为一两排八字形整齐细小的牙痕，稍痛，可有水疱。被有毒蛇咬伤者，局部有成对的 2 个较深而大的牙痕。

第九节　溺　水

溺水(near drowning)是由于人被水淹没后，可将大量水分和水中污物吸入呼

吸道而致窒息，或因喉头、气管反射性痉挛而窒息，经抢救脱险后存活 24 小时以上者。如果人被水淹没后，当即窒息、心跳停止而死亡者，称为溺死(drowning)。淡水溺水后大量水分进入呼吸道，引起吸入性肺水肿、血容量增加，血钠减少，血液稀释导致溶血，使血钾升高，抑制心脏功能，心力衰竭、室颤而死亡。海水溺水后大量含 3.5%氯化钠的高渗海水进入呼吸道，血液移向肺部，引起渗透性肺水肿、血容量减少，血液浓缩导致血钠、钾升高，血压下降而休克死亡。

【诊断标准】

1. 病史　有溺水史，出现窒息、缺氧的临床表现。① 轻症：溺水时间在 3 分钟内，呛咳、呕吐、腹胀、呼吸表浅不规则、神志模糊，心动过速或过缓，血压下降。② 重症：溺水时间较长，双眼充血，面部及全身水肿、苍白或发绀，四肢冰凉，体温不升，呼吸微弱，脉搏细弱或不能触及，休克，抽搐，昏迷，瞳孔散大固定。

2. 淡水溺水　引起肺水肿，血钠、氯、钙、蛋白降低，溶血导致血钾升高、心动过缓、室颤、心力衰竭、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。

3. 海水溺水　引起肺水肿，血钠、钾、氯、钙、镁升高，血压迅速下降，休克，心力衰竭，ARDS。

具备上述第 1 项可诊断溺水，具备第 2 或第 3 项可区别溺水性质。

【治疗方案】

（一）现场急救　立即清除口咽、鼻腔的污泥、杂草等异物，然后抱腹倒水，抢救者单腿跪地，将腰部抱起，腹部置于大腿上，背向上，头足向下，压背抬胸，以倒出呼吸道积水。同时托起患儿下颌，行口对口人工呼吸，每分钟吹气 16～20 次，使患儿胸廓稍有起动。如心跳已停，将患儿头低位，面偏向一侧，仰卧在有斜坡的地方，一人口对口人工呼吸，另一人进行胸外心脏按压，每分钟 60～90 次。只有一人抢救时，先口对口人工呼吸 3 次，再按压心脏 15 次，按此比例进行。注意患儿保暖，低体温者给予复温。

（二）院内急救

1. 建立呼吸　立即气管插管，吸出肺内水分和异物，应用人工呼吸机通气，氧浓度>0.6。如 $PaCO_2$ 仍然<6.7 kPa(50 mmHg)或血氧饱和度<85%，应用呼气末正压，增加 PEEP，直到缺氧纠正。如果患儿有自主呼吸且有力，应用 CPAP。CPAP 或 PEEP 调至 5～10 cmH_2O，使血氧饱和度>90%。呼吸道通畅后慎用呼吸兴奋剂，如山梗菜碱(洛贝林)，每次 1～3 mg 静脉推注，根据病情每 0.5～4 小时重复 1 次。

2. 心脏复苏　经胸外心脏按压，仍然无心跳者，静脉推注肾上腺素 0.1 mg/kg，每 2～3 分钟重复 1 次，心跳恢复后按每分钟 0.1～2 μg/kg 速度维持。密切观察心电监护，出现室颤可应用电除颤，应用药物治疗心律不齐，应用快速洋地黄制剂、正性肌力药物纠正心力衰竭。参见有关章节。

3. 肺水肿治疗　淡水溺水后发生吸入性肺水肿、ARDS，由于血容量增加，引

起心源性肺水肿、心力衰竭。除应用CPAP和PEEP外，应用呋塞米、快速洋地黄制剂。海水溺水后发生渗透性肺水肿、ARDS，应用CPAP和PEEP，因为血液浓缩、低血压，不用呋塞米。

4. 脑病治疗　淡水溺水后血容量增加，血液低渗导致脑细胞水肿；海水溺水后血液浓缩导致脑细胞脱水，可致惊厥。窒息引起缺氧性脑病。早期宜头部物理降温，脑水肿者应用甘露醇脱水，应用地塞米松。海水溺水后不宜使用甘露醇。惊厥者应用镇静剂。病情稳定后应用高压氧治疗。应用脑细胞营养药物如单唾液酸神经苷脂、神经生长因子、胞磷胆碱等。

5. 纠正水、电解质及酸碱失衡　淡水溺水后血液低渗，低钠血症合并代谢性酸中毒可静脉滴注5%碳酸氢钠5 ml/kg。如低钠血症不合并代谢性酸中毒可静脉滴注3%氯化钠，补充钠(mmol)＝(140－血钠测得值)×体重(kg)×0.5。1 g钠盐＝17 mmol Na^+。淡水溺水后可因血容量增多发生低血钾，也可因溶血发生高钾血症，发生高血钾者除应用上述5%碳酸氢钠外，可应用葡萄糖酸钙，每次0.5～1 ml/kg稀释1倍后静脉推注。海水溺水后高钾血症者，如果血钙也升高，不宜使用葡萄糖酸钙。海水溺水后血液浓缩、高钠血症者，可给予5%葡萄糖，不用利尿剂；如同时有高血糖，则不宜使用葡萄糖溶液，可给予低分子右旋糖酐。

6. 防治肺部感染　保持呼吸道通畅，及时吸出分泌物，应用有效抗生素防治肺部感染。

7. 防治肾衰竭　参见“急性肾衰竭”一节。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察内容包括神志反应、瞳孔、对光反应、四肢冷暖、呼吸、血压、心率、体温、尿量等。监测心电图、呼吸频率、血氧饱和度、血气分析、血糖、肝肾功能、24小时出入量、中心静脉压等。

2. 预后　与溺水时间长短、患儿年龄、是否及时进行现场抢救等有关。溺水时间在3分钟内，患儿较大，已经及时进行现场抢救的预后较好，通过积极治疗及监护6～12小时后可脱离危险。反之预后较差，成活者有不同程度的后遗症，如记忆力减退或丧失等，应注意随访。

【治疗经验与解析】

1. 小儿溺水后与成人不同，由于喉、气管支气管易于痉挛而较早发生窒息，吸入肺内的液体少于成人。因此，发生水、电解质紊乱的比例少。但一旦发生也需立即处理，及时纠正水、电解质及酸碱失衡，否则不利于脑复苏。

2. 淡水溺水后补液量要严格控制，否则会加重肺水肿。海水溺水者，血压常迅速降低、发生休克，应立即快速补充血容量，应用低分子右旋糖酐20～30 ml/kg静脉推注，患者多合并高钠血症，不用含钠溶液。在一般情况下尽量不用或少用升压药，因为强烈的血管收缩容易加重肺水肿，甚至导致肾衰竭。

3. 由于应激反应等，患儿早期多有高血糖，可达16 mmol/L。高血糖也可导致脑细胞损害。因此在抢救时一般不用葡萄糖溶液。如患儿有高血糖、高血钾，

是否应用胰岛素治疗尚有争议。

4. 溺水后水温多较低，尤其在冬季，抢救中患儿长时间裸露在空气中，因此，患儿常常有体温不升，即体温低于 35℃。体温＜28℃时呼吸中枢受抑制，因此需立即提高核心温度。可加温静脉输注的液体至 36～40℃，吸入 40～44℃湿热氧气。

5. 纠正酸中毒时，碳酸氢钠剂量不宜过大。碳酸氢钠在体内产生二氧化碳，在肺水肿、呼吸功能不全的情况下二氧化碳不宜呼出，可加重酸中毒。

第十节 电击伤

电击伤(electric injury)是由于触摸电线断端、电源插孔、漏电的电器，或牵拉已触电的他人，或下雨天被闪电击中而导致的局部和全身的伤害。220 V 以下为低压电，可引起室颤；220～1 000 V 可致呼吸心跳停止；1 000 V 以上为高压电，引起呼吸中枢麻痹。接触 8～12 mA 电流，肌肉自动收缩，使身体脱离电源多无恙。接触＞200 mA 电流，皮肤迅速炭化，通电量迅速上升使肌肉强直，手握电源无法拉脱，造成严重后果。电流由一足传入经另一足传出，局部有损伤但全身伤害轻。电流由一手传入经另一手或另一足传出，电流通过心脏，引起室颤。闪电击中时电流电压强大，引起电击性休克，常立即死亡。

【诊断标准】

1. 病史　有电击伤的病史。

2. 轻型　接触低电压小电流后，易于脱离电源。一般意识清楚。有面色苍白、头晕、无力、心悸、恶心、气促，触电手指麻木、疼痛，局部可有小的黄褐色干燥灼伤，偶见水泡。

3. 重型　接触电压高的大电流后，身体被弹跳摔倒而脱离电源，或紧贴电源无法拉脱。昏迷、呼吸浅快或暂停、血压下降、心律不齐、室颤、休克、死亡。局部皮肤烧伤、炭化，表皮爆开的干裂口可深达肌肉、骨骼、内脏。高位摔倒可致骨折、颅脑和内脏损伤。

【治疗方案】

（一）现场急救

1. 迅速脱离电源　立即关闭电源。如开关离现场较远，可用木棍、竹竿或塑料制品挑开或分离患儿身上的电线或电器。不能用手直接推拉触电的患儿。

2. 心肺复苏　如呼吸心跳停止，立即口对口人工呼吸、胸外心脏按压，方法基本与“溺水”一节相同。

（二）院内急救

1. 建立呼吸　立即气管插管，应用人工呼吸机通气，使血氧饱和度＞90%。给予中枢兴奋剂如尼可刹米(可拉明)，每次 10～15 mg/kg 静脉推注；或山梗菜碱

(洛贝林),每次 1～3 mg 静脉推注;或苯甲酸钠咖啡因(咖啡碱),每次 6～12 mg/kg静脉推注,根据病情每 0.5～4 小时重复 1 次。

2. 心脏复苏　经胸外心脏按压,仍然无心跳者,静脉推注肾上腺素0.1 mg/kg,每 2～5 分钟重复 1 次,心跳恢复后按每分钟 0.1～2 μg/kg 速度维持。密切观察心电监护,出现室颤者,可先应用药物除颤,给予利多卡因 1～2 mg/kg 或普鲁卡因胺 2～4 mg/kg,稀释后缓慢静脉推注。如为心室细颤,可先用肾上腺素0.1 mg/kg 静脉推注,使细颤变为粗颤,再应用电除颤。开始能量为2 (W・s)/kg,如无效可依次增至 4、6 (W・s)/kg。

3. 其他治疗　纠正水、电解质、酸碱失衡。应用 5%碳酸氢钠静脉滴注碱化尿液,应用呋塞米静脉推注,防治肌红蛋白尿导致的肾衰竭。维持正常血压。应用甘露醇防治脑水肿,病情稳定后应用高压氧、营养脑细胞药物治疗。应用抗生素如青霉素、甲硝唑防治继发感染尤其是厌氧菌感染。有外伤者应用破伤风人免疫球蛋白或破伤风抗毒素。心肌损害者应用钙拮抗剂、大剂量维生素 C、果糖二磷酸钠、磷酸肌酸钠、辅酶 Q_{10} 等。有骨折、关节脱臼者外科治疗。

4. 局部处理　局部清创处理,去除坏死组织,应用过氧化氢冲洗、湿敷。由于电烧伤的坏死病变是进行性发展的,故需反复多次清创处理。待坏死区域与正常组织明确分界后再切痂植皮,过早植皮不易存活。组织缺损过多可应用皮瓣修复。肢体严重坏死或感染如发生气性坏疽,如无法保留则需截肢。并发肢体筋膜腔综合征,可切开筋膜减压。伤后 2 周左右,可在换药时触及坏死组织中已损伤的大血管,发生大出血,故换药时应仔细操作,应备有止血带等,及时处理好大出血。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　治疗中观察内容包括局部病变进行性发展情况、神志反应、瞳孔对光反应、呼吸、血压、心率、体温、尿量等。监测心电图、呼吸频率、血氧饱和度、血气分析、血糖、肝肾功能、24 小时出入量、中心静脉压等。

2. 随访　病情好转稳定出院后,注意随访各脏器功能,进行神经系统检查。

【治疗经验与解析】

1. 因电流的强刺激作用,患儿常出现"假死"现象,因此,给予胸外心脏按压时间要长,不可间断。可在心电监护下,胸外心脏按压无效时,立即开胸,行心脏直接按摩,直到患儿恢复心跳。

2. 高压电击伤后肌肉大量烧毁,失液量大,加上大量肌红蛋白、血红蛋白释放,造成严重的肌红蛋白尿、血红蛋白尿,易出现急性肾衰竭。因此,应快速补充大量碳酸氢钠,一方面扩容,另一方面碱化尿液,应用呋塞米,保证尿量每小时>1 ml/kg。

第十一节　多器官功能障碍综合征

多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome，MODS)是指由于严重感染、严重创伤、休克、缺血再灌流损伤、外科手术应激等原因，导致同时或相继发生两个或两个以上器官或系统功能障碍的综合征。在 MODS 晚期则发生多系统器官功能衰竭(multiple systemic organ failure，MSOF)。MSOF 是指在发病 24 小时以上，同时或相继发生的两个或两个以上器官或系统功能衰竭。在 MODS 发病早期及过程中表现出失控的全身炎症、高动力循环状态和持续高代谢状态等，称为全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome，SIRS)。机体在启动炎症反应的同时，代偿性抗炎症反应也伴随发生，如抗炎反应占优势时，免疫功能降低，产生代偿性抗炎症反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome，CARS)。当 SIRS 占主导时则出现休克、细胞凋亡与器官功能失常，而 CARS 占主导时则出现免疫抑制，增加机体感染易感性。

【诊断标准】

(一) SIRS 诊断标准　引自 1996 年第二届世界儿科危重医学大会制订的 SIRS 诊断标准，见表13-1。

表 13-1　SIRS 的临床诊断标准

年龄	呼吸(次/分)	心率(次/分)	体温(℃)	白细胞计数和分类(1×10^9/L)
>5 日龄	>60	>190	>38 或<35.5	>35 或<4 或杆状核>30%
>1 月龄	>60	>190	>38 或<35.5	>20 或<4 或杆状核>25%
1～12 月龄	>45	>160	>38.5 或<36	>15 或<4 或杆状核>20%
1～2 岁	>40	>140	>39 或<36	>15 或<4 或杆状核>15%
2～5 岁	>35	>130	>39 或<36	>15 或<4 或杆状核>15%
5～12 岁	>30	>120	>38.7 或<36	>12 或<4 或杆状核>10%
12～15 岁	>25	>100	>38.5 或<36	>12 或<4 或杆状核>10%
>15 岁	>20	>90	>38 或<36	>12 或<4 或杆状核>10%

具备上述 4 项中 2 项(白细胞计数增加、降低或分类异常中任意一项)可诊断为 SIRS。新生儿呼吸、心率、体温按足月儿胎龄后日龄计算，白细胞计数按生后日龄计算。

(二) 严重 SIRS 诊断标准

1. 8 小时内，需应用 10 ml/kg 以上液体进行扩容，才能维持灌注正常。

2. 需应用多巴胺或多巴酚丁胺(每分钟≤10 μg/kg)或肾上腺素(每分钟≤0.05 μg/kg)，且持续 8 小时以上才能维持灌注正常。

3. 灌注正常，但伴有 3 个以上脏器功能不全。

具有上述任一项即可诊断严重 SIRS。

（三）SIRS 伴休克的诊断标准

1. 需应用多巴胺或多巴酚丁胺(每分钟≥10 μg/kg)或肾上腺素或去甲肾上腺素(每分钟≥0.05 μg/kg)才能维持灌注正常且持续 8 小时以上。

2. 血清乳酸值 2～10 mmol/L。

3. 严重 SIRS 伴有 3 个以上脏器功能不全。

具有上述任一项即可诊断 SIRS 伴休克。

（四）MODS 诊断标准　见表 13-2，其中所需的治疗也是参考指标。

表 13-2　小儿 MODS 诊断标准

器官	器官功能不全	严重器官功能不全	多系统器官功能衰竭(MSOF)
循环	SIRS/Sepsis 除需维持输液外，扩容<20 ml/kg 可维持适宜灌注	严重 SIRS/Sepsis 扩容>20 ml/kg 或需升压药：多巴胺+多巴酚丁胺≤10 μg/(kg·min)，肾上腺素≤0.05 μg/(kg·min)或 SIRS/Sepsis 灌注适宜但器官功能不全>3 个	严重 SIRS/Sepsis + 休克 需升压药：多巴胺+多巴酚丁胺>10 μg/(kg·min)和(或)肾上腺素≥0.05 μg/(kg·min)或 SIRS/Sepsis+ 血乳酸 2～10 mmol/L(>8 h)或 SIRS/Sepsis+ 严重器官功能不全≥3 个
肺	维持正常氧合时自主呼吸：FiO_2≥0.5 机械通气： FiO_2：0.35～0.5	需要辅助通气或机械通气：FiO_2≥0.5	X 线胸片表现为 ARDS $AaDO_2$>37.3 kPa 和(或)FiO_2≥0.7(未应用 NO，HFO，ECMO)
肾	少尿<1.0 ml/(kg·h)(<5 岁) <0.5 ml/(kg·h)(>5 岁)，但肌酐升高<120 mmol/L	少尿<1.0 ml/(kg·h)(<5 岁) <0.5 ml/(kg·h)(>5 岁)，肌酐 120～250 mmol/L，经输液、正性肌力药或呋塞米静脉注射<3～12 mg/(kg·d)尿量恢复	无尿或少尿<1.0 ml/(kg·h)(<5 岁) <0.5 ml/(kg·h)(>5 岁)，肌酐>250 mmol/L，呋塞米静脉注射≥12 mg/(kg·d)和(或)需透析维持血钾<6.0 mmol/L
血液	血小板<100×10^9/L 和(或)PT、PTT>正常的 1.5 倍	中度 DIC，血小板<50×10^9/L，12 h 内需要血小板和凝血因子替代疗法，和(或)PT、PTT>正常的 1.5～2 倍，纤维蛋白原<1.3 g/L	严重 DIC，需要血小板和凝血因子替代疗法，血小板<30×10^9/L和(或)PT、PTT>正常 2 倍纤维蛋白原<1.0 g/L

注：(1) 循环功能的判断应根据 8 小时内对治疗的反应，排除其他干扰因素。

(2) SIRS/Sepsis 指 SIRS 与全身感染中毒状态，严重 SIRS/Sepsis 指 SIRS/Sepsis 伴有灌注不足、低氧血症、少尿、高乳酸血症、急性神志改变。

(3) NO 为氧化亚氮，HFO 为高频振荡通气，ECMO 为体外膜氧合器，$AaDO_2$ 为肺泡动脉氧差，FiO_2 为吸入氧浓度，PT 为凝血酶原时间，PTT 为部分凝血活酶时间，DIC 为弥散性血管内凝血。

（五）MSOF诊断标准　1995年中华医学会儿科学分会急救学组制订。婴儿及儿童MSOF诊断标准见表13－3，昏迷评分见表13－4，肝性脑病分级见表13－5。

表13－3　婴儿(<12个月)及儿童(≥12个月)MSOF诊断标准

循环系统
1. 血压(收缩压)：
   婴儿：<40 mmHg(5.3 kPa)
   儿童：<50 mmHg(6.7 kPa)
   或需持续静脉输入药物，如多巴胺>5 μg/(kg·min)以维持血压在上述标准以上者
2. 心率：体温正常、安静状态、连续测定1分钟
   婴儿：<60次/分或>200次/分
   儿童：<50次/分或>180次/分
3. 心搏骤停
4. 血清pH<7.2($PaCO_2$不高于正常值)

呼吸系统
1. 呼吸频率：体温正常、安静状态、连续测定1分钟
   婴儿：<15次/分或>90次/分
   儿童：<10次/分或>70次/分
2. $PaCO_2$>65 mmHg(8.7 kPa)
3. PaO_2<40 mmHg(5.3 kPa)(不吸氧，排除青紫型心脏病)
4. 需机械通气(不包括手术后24小时内的患儿)
5. PaO_2/FiO_2<200 mmHg(26.7 kPa)(排除青紫型心脏病)

神经系统
1. Glasgow昏迷评分≤7(评分标准见表13－4)
2. 瞳孔固定、散大(排除药物影响)

血液系统
1. 急性贫血危象，血红蛋白<50 g/L
2. 白细胞计数≤2×10^9/L
3. 血小板计数≤20×10^9/L

肾脏
1. 血清BUN≥35.7 mmol/L(100 mg/dl)
2. 血清肌酐≥176.8 μmol/L(2.0 mg/dl)(既往无肾脏疾病)
3. 因肾功能不全需透析者

胃肠道
1. 应激性溃疡出血需输血者
2. 出现中毒性肠麻痹，有高度腹胀者

肝脏
1. 总胆红素>85.5 μmol/L(5 mg/dl)及AST或LDH为正常值2倍以上(无溶血)
2. 肝性脑病≥Ⅱ级(表13－5)

表 13-4　改良的 Glasgow 昏迷评分法

功能测定			评分（分）
≥1 岁		<1 岁	
睁眼			
自发		自发	4
语言刺激时		声音刺激时	3
疼痛刺激时		疼痛刺激时	2
刺激后无反应		刺激后无反应	1
最佳运动反应			
服从命令动作		自发	6
因局部疼痛而动		因局部疼痛而动	5
因疼痛而屈曲回缩		因疼痛而屈曲回缩	4
因疼痛而呈屈曲反应（似去皮层强直）		因疼痛而呈屈曲反应（似去皮层强直）	3
因疼痛而呈伸展反应（似去大脑强直）		因疼痛而呈伸展反应（似去大脑强直）	2
无运动反应		无运动反应	1
>5 岁	2～5 岁	0～23 个月	
最佳语言反应			
能定向说话	适当的单词，短语	微笑，发声	5
不能定向	词语不当	哭闹，可安慰	4
语言不适	持续哭闹，尖叫	持续哭闹，尖叫	3
语言难于理解	呻吟	呻吟，不安	2
无说话反应	无反应	无反应	1

表 13-5　肝性脑病分级

级　别	精神状况	震颤	脑电图
Ⅰ级（初期）	欣快，偶有抑制，轻微意识障碍，语言不清，思维迟钝，睡眠改变	轻微	正常
Ⅱ级（昏迷前期）	精神障碍比Ⅰ级重，困倦，行为异常，括约肌失控	存在	异常
Ⅲ级（半昏迷期）	嗜睡，但可唤醒，语言无条理，思维混乱	常有	异常
Ⅳ级（昏迷期）	对强烈刺激有反应（Ⅳa），或无反应（Ⅳb）	常无	异常

【治疗方案】

（一）一般治疗

1. 重点观察和监护　重点观察项目是体温、呼吸、脉搏、心率（包括心律、心音强弱）、血压、尿量、血小板计数、电解质、心电图、血气分析、中心静脉压测定、肝肾

功能和凝血及纤溶系统指标等，根据病情变化，随时调整治疗方案，有条件和必要时可做血流动力学监测和 Swan-Gang 导管监测肺动脉楔压。

2. 对症治疗　维持有效血容量，保持电解质平衡，矫治贫血及低蛋白血症、脱水、酸中毒等，并应早期注意能量供应。

（二）药物治疗　主要是针对各器官功能障碍对策的组合，即对心力衰竭、休克、呼吸衰竭、肾衰竭、肝功能衰竭、感染中毒性脑病或脑水肿、DIC、中毒性肠麻痹等的综合治疗。充血性心力衰竭、感染性休克、心源性休克、DIC、急性肾衰竭、急性呼吸衰竭的具体治疗见本书相应章节，本节不再重复。

1. 控制感染　根据感染的途径和部位，如呼吸道、神经系统、腹腔内或尿道感染等，分析可能的致病菌，选用对革兰阴性或阳性细菌有杀菌作用抗生素，一般两种药联合应用，然后根据血、尿、体温和感染灶致病菌培养结果及药敏试验，选择有效抗生素。对肠道厌氧菌须注意保护，因为这是一道有效抑制肠道需氧菌黏附及入侵肠黏膜的生物学屏障，因此，除非有明确指征，一般不宜随便使用有抗厌氧菌活性的抗生素，尤其是主要经胆道排泄的抗生素。如发现脓肿或脓胸形成应切开或穿刺排脓。

2. 控制休克　注意休克的分型，及时稳妥扩容。心源性休克应在改善心功能基础上慎重补充血容量，不能迅速扩容。在扩容基础上可应用血管活性药物，以改善微循环，增加组织血液灌流。

3. 早期脏器功能支持　早期纠正血容量不足和微循环障碍是防治 MOSF 发生发展的重要因素，须迅速应用晶体液扩容，然后根据情况应用胶体液。同时尚应注意心输出量的排出，有条件时可插 Swan-Gang 导管，测量肺动脉楔压。心脏支持应以补充血容量开始，如有前后负荷增加或心脏收缩功能减退，可慎重应用正性肌力药或血管活性药，多巴胺和多巴酚丁胺是常用的血管活性药，当血容量补充后，周围循环仍不能改善，而中心静脉压上升时，提示血容量已足，不能继续扩容，而须用血管扩张剂和改善心功能的药物。

4. 保护肾功能　血容量补足后，必须注意尿量，保护肾功能，襻利尿剂对防止急性肾衰竭有良好的作用，在补充血容量后，如尿量仍不增加，且血尿素氮和肌酐上升，可应用呋塞米 1 mg/kg 半小时静脉注射 1 次，剂量加倍，直至尿量满意为止，4～5 次，总量不超过 10 mg/kg，如仍无利尿作用产生，则再增加剂量也无益，应寻找原因。

5. 营养支持　病危不能进食时，应进行胃肠外营养，但应注意不可过多补充非蛋白热量，否则可导致高渗性昏迷。胃肠外营养原则是逐渐增加输入种类及浓度，开始 2 日只输葡萄糖、电解质和氨基酸，葡萄糖输注起始速度为每分钟 6～8 mg/kg，以后数日内根据患儿耐受情况，逐渐提高至每分钟 8～10 mg/kg；氨基酸起始量为每日 1 g/kg，如确定患儿能耐受葡萄糖及氨基酸浓度及剂量，即可开始加用脂肪乳剂，开始量为每日 1 g/kg，逐渐加量，一般 7～10 日，患儿即可获足够热

量及氮量,热量中糖与脂肪比例为(60～70):(30～40)。

6. 防止医源性疾病　注意在集中抢救中的医源性损害,如输液不宜过多过快,以防产生心力衰竭、肺水肿。避免过多应用碳酸氢钠,尤其在严重肺功能不全情况下,以免 $PaCO_2$ 增高,导致呼吸性酸中毒及 pH 下降。避免使用对器官毒性大的药物。机械通气时注意避免气压伤及肺部感染。

7. 连续性肾脏替代疗法(CRRT)　CRRT 是 24 小时连续的缓慢进行血液净化,模拟人肾脏的功能。CRRT 方法包括连续性动-静脉血液滤过(CAVH)、连续性静-静脉血液滤过(CVVH)、连续性动-静脉血液透析(CAVHD)、连续性静-静脉血液透析(CVVHD)、连续性动-静脉血液透析滤过(CAVHDF)、连续性静-静脉血液透析滤过(CVVHDF)、持续性高通量透析(CHFD)、持续性缓慢超滤(SCUF)。近年来又发展了 CRRT 加血浆吸附器(CPFA)。在 SIRS、MODS 中,大部分细胞因子分子量为 10～30 kDa,可被 CRRT 清除。CRRT 每日可清除 20～40 L 体液中的细胞因子。

【疗效观察与随访】

1. 观察内容　观察神志反应、食欲、面色、体温、呼吸、脉搏、心率(包括心律、心音强弱)、血压、尿量、血小板计数、电解质、心电图、血气分析、中心静脉压测定、肝肾功能和凝血及纤溶系统指标等,有条件和必要时可做血流动力学监测和 Swan-Gang 导管监测肺动脉楔压。

2. 预后　如能早期诊治 SIRS,阻断 SIRS 的连续恶化,病情可好转,生命体征稳定,感染症状消失而痊愈,防止其发展成 MODS。如在 MODS 阶段及时诊治,经积极抢救和治疗后生命体征稳定,仍可治愈。如发展成 MSOF 后,即使予以综合治疗,病死率依然很高,幸存者多有后遗症。MODS 为儿科危急重症,病死率高达到 80%～90%,若有≥4 个器官功能衰竭,病死率高达到 100%。

3. 治愈标准　SIRS、MODS 经及时诊治,心率、呼吸、血压等生命体征稳定、感染症状消失、器官功能的各项指标恢复正常,经随访 3 年无后遗症者为治愈。

【治疗经验与解析】

1. MODS 一旦发生,病情进展迅速,必须采取综合和序贯治疗,主要是针对各器官功能障碍对策的组合,同时防止医疗干预过度。应随着病情的发展,评估器官功能障碍好转或严重程度,以便及时修正治疗计划,分析其治疗措施对其他脏器所产生的影响,如机械通气对心脏输出功能的影响进行监测评估,并采取必要措施减少其影响。

2. 对于严重感染引起的 SIRS、MODS、MOSF,可分期治疗。败血症期以抗感染治疗为主,也可合用大剂量免疫球蛋白、抗炎症介质药物、连续性肾脏替代疗法。败血症综合征期应用糖皮质激素、营养支持疗法,维持有效循环血容量,吸氧。败血症休克早期以扩容治疗为主,纠正酸中毒。败血症休克难治期则在上述治疗的基础上应用血管活性药物。MODS 期的治疗是根据不同的器官功能障碍进行相应治疗。进入 MOSF 期多不可逆转。

第十二节　心跳呼吸骤停

心跳呼吸骤停(cardiac and respiratory arrest)是由于意外伤害、中毒、心肺疾病、神经系统疾病、休克、电解质紊乱、代谢性疾病、婴儿猝死综合征等原因导致心跳停止,随后呼吸停止;或呼吸先停,随后心跳停止的死亡前状态。急救的方法早年为心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation,CPR),但其成功的关键取决于脑功能的恢复。因此,心肺复苏已扩展为心肺脑复苏(cardiopulmonary cerebral resuscitation, CPCR),分为3个阶段,即基础生命支持(basic life support,BLS)、高级生命支持(advanced life support, ALS)、复苏后治疗(post-resuscitation treatment, PRT)。根据2010年美国心脏协会《心肺复苏及心血管急救指南》中的儿科部分,BLS抢救措施总结为CAB:C(circulation)为胸外心脏按压,A(airway)为开放气道,B(breathing)为人工呼吸。

【诊断标准】

1. 突然昏迷、抽搐。
2. 颈动脉或股动脉搏动消失,血压测不出。
3. 心跳停止,心音消失。
4. 呼吸停止。
5. 瞳孔散大。
6. 心电图示等电位线、电机械分离或心室纤颤。

【治疗程序】

见下页。

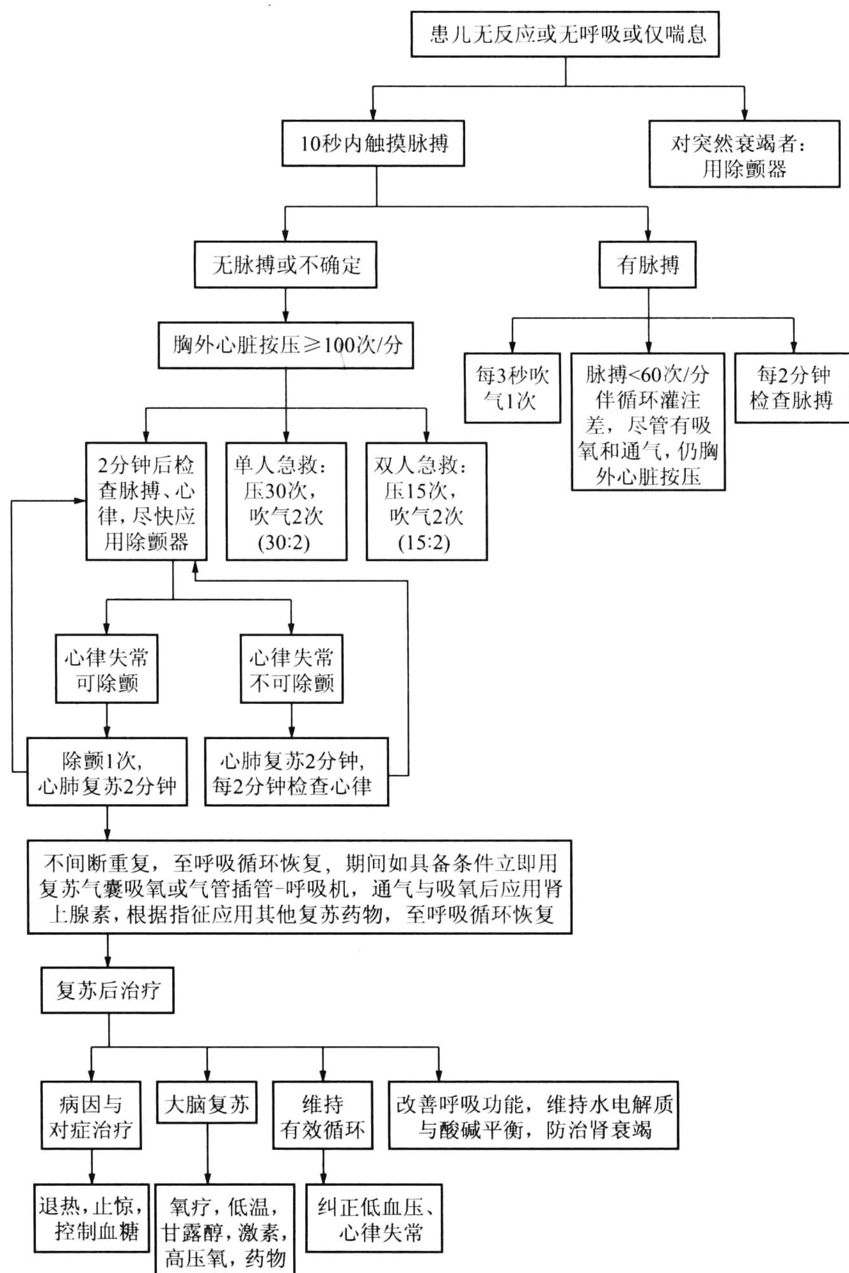
【治疗方案】　主要引自2010年美国心脏协会《心肺复苏及心血管急救指南》中儿科部分(不包括新生儿)。

(一) 基础生命支持(BLS)

1. 胸外心脏按压(C)

(1) 指征:① 患儿无反应或无呼吸或仅有喘息,在10秒钟内检查患儿脉搏情况,无脉搏或不确定是否有脉搏;② 婴儿或儿童心率<60次/分并伴有灌注不良的体征,不论有无吸氧或人工通气。

(2) 方法:将患儿平卧于硬板上,抢救者根据患儿体形,选择单手或双手掌跟部按压心前区胸骨处乳头连线中点,对10岁以上儿童可用双手按压。按压深度至少为胸廓前后径的1/3,对于大多数婴儿为4 cm,对于大多数儿童为5 cm。注意不要按压剑突或肋骨,下压与放松时间相等。频率为每分钟≥100次。换角色操作的时间间隔小于5秒。双人急救时,对较小婴儿可用双手环抱患儿胸部,将第2~5指并拢置于背部,双手大拇指置于胸骨的乳头连线下方,然后用两手拇指与其余4指同时相对按压。若为单人急救或无法环绕患儿胸廓则采用两手指按


患儿无反应或无呼吸或仅喘息
10秒内触摸脉搏
对突然衰竭者：用除颤器
无脉搏或不确定
有脉搏
胸外心脏按压≥100次/分
每3秒吹气1次
脉搏<60次/分伴循环灌注差，尽管有吸氧和通气，仍胸外心脏按压
每2分钟检查脉搏
2分钟后检查脉搏、心律，尽快应用除颤器
单人急救：压30次，吹气2次(30:2)
双人急救：压15次，吹气2次(15:2)
心律失常可除颤
心律失常不可除颤
除颤1次，心肺复苏2分钟
心肺复苏2分钟，每2分钟检查心律
不间断重复，至呼吸循环恢复，期间如具备条件立即用复苏气囊吸氧或气管插管-呼吸机，通气与吸氧后应用肾上腺素，根据指征应用其他复苏药物，至呼吸循环恢复
复苏后治疗
病因与对症治疗
大脑复苏
维持有效循环
改善呼吸功能，维持水电解质与酸碱平衡，防治肾衰竭
退热，止惊，控制血糖
氧疗，低温，甘露醇，激素，高压氧，药物
纠正低血压、心律失常

压法。每次按压后手抬离胸壁，使胸廓完全回复至原来位置。双人急救时，如未进行气管插管，则一名抢救者需连续不间断地施行每分钟≥100 次的按压，另一名抢救者需每分钟做 12～20 次吹气（口对口，口对面罩，或气囊面罩），按压与吹气时的比例应为 15∶2。每 2 分钟交换角色以防止按压者疲劳。单人急救时，进行按压与吹气时的比例应为 30∶2，即连续按压 30 次，吹气 2 次。按压 30 次需要 18 秒。尽可能减少胸外按压的中断，将中断时间控制在 10 秒之内。双人急救时每做 8 个按压与吹气循环，单人急救时每做 5 个按压与吹气循环，或均为每 2 分钟检查脉搏或心电 1 次（时间＜10 秒），此期间需给予电击除颤 1 次。尽可能缩短电击前后胸外按压的中断时间。每次电击后立即从按压开始心肺复苏，且除颤后不进行判断，直接再做 5 个循环后再行判断循环、呼吸与意识即心脏按压成功的标志；下一次电除颤能量要等于或强于前一次能量；当 1～2 次电除颤无效时，再给予血管活性药。

（3）心脏按压成功的标志：① 扪到颈动脉、股动脉跳动，测得血压＞60 mmHg（8 kPa）；② 听到心音，心律失常转为窦性心律；③ 扩大的瞳孔缩小，对光反射恢复；④ 口唇、甲床颜色转红；⑤ 肌张力增强或有不自主运动；⑥ 出现自主呼吸。

2. 开放气道（A）　应用"仰头提颏法"，去除枕头，抬起下颌，头后仰，使气管伸直，但不能过度，以免气管塌陷。疑有头颈部脊柱外伤时，应采用"推举下颌法"，如无法开放气道仍改为"仰头提颏法"。在无意识患者的气道中见到有液体、固体物阻塞时，采用手指清除法。即应该用指套或纱布保护手指，清除固体物时可用另外一只手分开舌和下颌，避免损伤气道。气道异物阻塞者，给予腹部冲击。

3. 人工呼吸（B）

（1）口对口人工呼吸法：用于现场抢救。在 10 秒内完成对患儿呼吸情况的检查后，应立即开放气道，进行口对口人工呼吸。操作时，保持开放气道的体位，术者一手托起患儿下颌，以免舌后坠阻塞咽喉部，另一手捏住其鼻翼，术者正常吸气后，对准患儿口内、包严患儿的口唇缓慢吹气，吹气时间 1 秒，看到患儿胸部抬举并维持 1 秒，则停止吹气，然后放松鼻孔，让患儿肺部气体排出。如为幼婴儿，可以口对婴儿的口鼻一并吹气。牙关紧闭者可采用口对鼻孔吹气。若未见胸廓抬举，应调整患儿头颈部位置并加强口-口鼻或口-口密封性，重新给予人工呼吸。呼吸频率为每分钟 12～20 次，每 3～5 秒 1 次人工呼吸。次数过多不利于静脉血回流。注意吹气应均匀，对幼婴吹气不可用力过猛，以免肺泡破裂，应尽快用复苏器、呼吸机代替。

（2）复苏器人工呼吸法：气囊面罩辅助通气用于现场抢救、接呼吸机之前或呼吸机发生故障时应急之用。操作者一手节律性挤压、放松气囊，另一手固定口罩使其与患儿口鼻紧密相贴并托举患儿下颌。压入时间等于或大于呼吸周期的 1/3，次数和入气量视年龄而定。观察胸廓起伏及呼吸音强弱，可初步判断入气量是否合适。如胸廓不抬起，应注意有无气道梗阻如气管异物。

4. 电击除颤(D)

(1) 除颤器选择:① 对婴儿应首先使用手动除颤器而不是自动体外除颤器(AED),如果没有手动除颤器,则优先使用儿科型剂量衰减 AED,如果两者都没有,可以使用普通 AED。② 对于 1～8 岁的儿童用儿科型剂量衰减 AED,此种除颤器可提供适合于小儿的电能剂量,如果没有儿科型剂量衰减 AED,可以使用普通 AED。以特异性识别儿科可电击心律的除颤器为佳,可对不同年龄患儿发生的室颤进行准确的检测,并区分可电击心律和不可电击心律,其敏感性以及特异性均较高。儿童也可使用半自动除颤器。③ 对于体重≥25 kg(大约 8 岁)的患儿,用普通 AED。

(2) 方法:在除颤器电极涂以导电胶,一极置于胸骨右缘第 2 肋间,另一极置于左腋中线第 4 肋间或相当于心尖的水平面处。单相波或双相波型的电击除颤,首次能量剂量为 2～4 J/kg。首次可使用 2 J/kg,第 2 次或后续剂量至少为4 J/kg。4～10 J/kg 的剂量也是安全有效的,尤其是使用双相波型的除颤器。电击除颤 1 次后不进行判断,直接再做 5 个按压与吹气循环后,约 2 分钟,然后检查心律。当 1～2 个单次电击除颤无效时,再给予血管活性药。

如为心室细颤,可先用肾上腺素 0.01 mg/kg 静脉推注,使细颤变为粗颤,再应用电除颤。除颤前应保证气道通畅、氧的供应,并纠正酸中毒。如果1～2 个单次电击除颤不成功,可给予肾上腺素 0.01 mg/kg 和利多卡因 1 mg/kg 静脉推注,30～60 秒后再电击除颤。仍无效可应用溴苄胺,每次 5 mg/kg,10 分钟以上静脉缓慢推注。也可应用苯妥英钠,每次 2～4 mg/kg,静脉缓慢推注,然后再除颤。电击复律后可应用利多卡因,每分钟 20～50 μg/kg 静脉滴注,防止复发。如室颤复发,再用利多卡因。

5. 复苏有效的指征:① 意识恢复,昏迷变浅,出现反射和挣扎;② 恢复自主呼吸;③ 心跳恢复,可触及大动脉搏动,肱动脉收缩压大于 60 mmHg;④ 面色、口唇、甲床、皮肤等色泽转红润;⑤ 散大的瞳孔缩小;⑥ 有尿;⑦ 心电图有波形改变。

(二) 高级生命支持(ALS)

1. 气管内人工呼吸法

(1) 气管导管:气管插管时,使用带囊气管导管与无囊气管导管具有相同的安全性(新生儿除外,用无囊气管导管)。在某些特定情况下(如肺顺应性差、高气道阻力以及较大的声门气漏),使用带囊气管导管更为适宜,但要注意导管大小的选择、位置的确定以及套囊充气压力。无囊气管导管的直径,<1 岁用 3.5 mm,1～2 岁用 4 mm,>2 岁直径(mm)=4+(年龄岁/4)。带囊气管导管的直径,<1 岁用 3.0 mm,1～2 岁用 3.5 mm,>2 岁直径(mm)=3.5+(年龄岁/4)。套囊充气压力通常应低于 20 cmH_2O。

(2) 评估气管导管位置:必须在插管后、转运途中以及患儿移动时(如患儿从轮床移至病床),利用监测设备或临床评估来确定气管导管的位置:① 在院前与院

内以及院内与院际之间的转运期间，监测呼出 CO_2，应用二氧化碳图、呼气末二氧化碳监测仪或比色法，以确认有灌注性心律的患儿气管插管的位置口，并可判断胸外按压的有效性，指导治疗。② 无上述监测呼出 CO_2 设备时，可观察双侧胸廓运动是否对称，双肺野和腋下听诊呼吸音是否相同；听诊胃部是否有气过水声，若导管位于气管内则胃部无气过水声；③ 通过脉搏血氧饱和度测定仪监测氧饱和度。要注意氧合过度后脉搏血氧饱和度测定仪测得的氧饱和度在 3 分钟内无法反映导管错位引起的氧饱和度下降；④ 若仍怀疑导管的位置异常，可使用喉镜直接观察导管是否在声门内；⑤ 胸部 X 线检查可确定导管是否在右主支气管内，并避免插管位置过高引起导管移位。气管插管后，使用机械通气以加压给氧和辅助通气，多采用间歇正压通气(IPPV)、呼气末正压通气(PEEP)。患儿出现自主呼吸后，根据其呼吸能力采用间歇指令通气(IMV)、压力支持等方法。

(3) 心肺复苏：在气道插管后，具备指征可继续进行胸外按压(≥100 次/分钟)，且不必与呼吸同步。之后，可按照每 6～8 秒 1 次人工呼吸，每分钟 8～10 次呼吸。应避免过度通气。

2. 复苏药物应用　强心升压药应在第 1 或第 2 次电击除颤后使用，抗心律失常药应在第 2 或第 3 次除颤后使用。在人工呼吸和心脏按压的同时，应根据心电图监护显示心跳骤停的类型，由血管通路(静脉通路或骨髓通路)注射复苏药物。6 岁以下儿童如在 90 秒后或 3 次开放静脉通道失败，可骨髓穿刺给药，部位在胫骨粗隆下，穿刺 1 cm。开放静脉通道后停止骨髓通路。无法建立血管通路时，才可通过气管插管给予脂溶性药物(如阿托品、肾上腺素、利多卡因和纳洛酮)。非脂溶性药物(如碳酸氢钠和钙剂)因损伤气道而不能使用气管内给药途径。患儿发生无脉性心搏骤停并有用药指征时应尽快给药，其他急救人员在检查心律前事先备好药物，有利于尽快给药。给药后再进行 1 分钟的心肺复苏以利于药物输送。

(1) 氧：吸入 100%纯氧，无论血氧饱和度或动脉氧分压多少，无需顾忌氧中毒，但持续时间不超过 4～6 小时。吸氧后氧合作用和血液灌流恢复的最早征象是扩大的瞳孔缩小，然后是口唇、甲床颜色转红。恢复循环后监测动脉血氧饱和度，维持≥94%，如果为 100%可撤出吸氧。有自主呼吸时，氧气面罩的氧浓度为 30%～50%，流量 15 L/min。

(2) 肾上腺素：用于心脏停搏、通气和吸氧后无反应的心动过缓、心室颤动、非低血容量性低血压。能使细小室颤转变为粗大室颤，使之对直流电击除颤作用呈有效反应。有严重代谢性酸中毒、低氧血症时肾上腺素效果较差，故应在纠正酸中毒、吸氧后用。肾上腺素不宜加入碱性液体中。宜采用小剂量，每次 0.01 mg/kg静脉推注或骨髓给药，即 1∶10 000 肾上腺素 0.1 ml/kg，每次最大剂量 1 mg，最好由中心静脉导管注入，可每隔 3～5 分钟重复应用 1 次。3～5 次无效可持续静脉滴注肾上腺素，速度为每分钟 2 μg/kg，直到心跳恢复，减为每分钟 0.1～1 μg/kg。仅在特殊情况下(如 β 受体阻滞剂过量、气管内给药)可考虑给予

大剂量的肾上腺素(0.1 mg/kg),每次气管内给药最大剂量 2.5 mg。肾上腺素(mg)=0.6×体重(kg),稀释至 100 ml,以每小时 1 ml 速度静脉滴注时,速度为每分钟0.1 μg/kg。应用肾上腺素后可引起复苏后高血压和快速心律失常,需严密监护心电图。

(3) 利多卡因:用于因缺血缺氧、严重酸中毒和心肌病变所致的室性心动过速、频发室性早搏、心室颤动。但是该药在改善自主循环恢复(ROSC)和入院存活率方面,不及胺碘酮有效。初次剂量为 1 mg/kg,在 1~2 分钟内静脉推注完毕。如 1 次静脉注射无效,可每隔 5~10 分钟重复注射 1 次,剂量为 0.5~0.75 mg/kg,直到转律复苏或总量已达 3 mg/kg 为止。复苏后可根据病情,继以每分钟20~50 μg/kg 速度静脉滴注维持。气管内给药剂量为 2~3 mg/kg,加入注射用水稀释至 3~5 ml。

(4) 胺碘酮:适应证与利多卡因相同。建议作为复苏的首选抗心律失常药物。无脉搏的室性心动过速、心室颤动时,初次剂量为 5 mg/kg;有脉搏的室性心动过速、心室颤动时,初次剂量为 1~2 mg/kg,均为加入 5%葡萄糖液,在 20~60 分钟静脉缓慢滴注。如无效,5 分钟后可重复,共重复 2 次,总量<15 mg/kg。单次剂量<300 mg。监测心电图和血压,调整速度。转律复苏后以每分钟 10~20 μg/kg 速度静脉滴注 6 小时,然后再以每分钟 5~10 μg/kg 静脉滴注维持 18 小时,总量不超过 20 mg/kg。

(5) 阿托品:不建议在治疗无脉性心电活动或心脏停搏时常规使用阿托品。用于无脉性心电活动或心脏停搏合并低血压、组织灌注不良、频发室性早搏,或Ⅱ或Ⅲ度房室传导阻滞所致心动过缓,可使心率增快,发生室颤。在心脏停搏、无脉心电活动、电机械分离时,每次 0.02 mg/kg 静脉推注,可重复 1 次,使心率恢复每分钟 60 次以上。每次最小剂量 0.1 mg,最大剂量 0.5 mg。气管内用药为每次 0.04~0.06 mg/kg。

(6) 碳酸氢钠:用于心跳停止>4 分钟并有严重代谢性酸中毒(动脉血 pH<7.20)者,或病前有严重肺动脉高压、高血钾、代谢性酸中毒、三环类抗抑郁药过量。在使用时应充分通气,排出二氧化碳气体。并且要掌握用药时机,注意监测用药后的电解质和血浆渗透压等。首剂 5%碳酸氢钠用量为每次 1 mmol/kg,稀释为等渗(1.4%)静脉快速滴注,5%碳酸氢钠 1.7 ml=1 mmol。然后根据血气分析结果,每 10 分钟按 0.5 mmol/kg 静脉滴注。给予总的碳酸氢钠的(mmol)=体重(kg)×心跳停止时间(分钟)/10。

(7) 钙剂:如果无确诊的低钙血症、钙通道阻滞剂过量、高镁血症或高血钾症,不建议给予钙剂。如果有确诊的上述情况,采用 10%氯化钙,20 mg/kg(0.2 ml/kg)静脉滴注,单次最大剂量2 g。也可用 10%葡萄糖酸钙,对静脉刺激性小,每次 1~2 ml/kg,稀释 1 倍静脉缓慢推注,速度为每分钟 1 ml。肝功能不全者应用 10%葡萄糖酸钙不易升高血钙。

(8) 纳洛酮:与肾上腺素合用可增加复苏成功率,降低脑损伤,增加复苏成功

后神经缺损评分。在心肺复苏开始及心肺复苏成功后的脑复苏期间都可以使用，而且应用越早越好。＜5 岁或体重≤20 kg 者每次 0.1 mg/kg，≥5 岁或体重＞20 kg 者每次用 2 mg，静脉推注或气管内滴入。随后每 30 min 重复 1 次，直至心肺复苏成功。

(9) 葡萄糖液：用于应激性低血糖。新生儿可静脉注射 10%葡萄糖液，儿童可静脉注射 25%葡萄糖液，0.5～1 g/kg，速度每分钟 10～12 mg/kg。每 2～4 小时根据血糖进行速度调整。无低血糖时不给予 10%以上浓度的葡萄糖。

(10) 腺苷(ATP)：具有短暂的负性肌力、传导和速率作用，可用于速发性室上性心动过速。2010 年版指南推荐可用于稳定、单一宽 QRS 波形，且固定、单形态心动过速的治疗。首剂 0.1 mg/kg，加入＞5 ml 的生理盐水中 5 秒内迅速静脉推注，首次最大剂量 6 mg。如无效在 2～3 分钟后应用第 2 剂，0.2 mg/kg，最大剂量 12 mg。需监测心电图。

3. 临时心脏起搏器　用于心肌病变、药物所致的严重房室传导阻滞所致心动过缓且药物治疗无效者，或电击治疗有禁忌而又有血流动力学紊乱的快速心律失常者。紧急床边安放临时心脏起搏器的方法有两种，即胸部经皮起搏和经静脉电极起搏。

4. 停止复苏指征　经过基础生命支持(BLS)和高级生命支持(ALS)的抢救施行 20～30 分钟后，心电监护仍为等电位线，可考虑停止复苏。如心电监护为电机械分离，即有缓慢心肌电活动但无心脏机械收缩，仍可考虑停止复苏。如心脏对药物、除颤等刺激有反应，心脏按压应至少持续 1 小时。不应以意识消失、瞳孔散大、呼吸停止为判断标准，因为镇静剂可抑制意识，阿托品可使瞳孔散大，过度通气可抑制呼吸。

（三）复苏后治疗(PRT)

1. 病因与对症治疗　在抢救过程中，应积极寻找引起心跳、呼吸骤停的原因，并采取相应治疗。发热时给予退热药和物理降温治疗。复苏后癫痫发作可应用镇静剂，寻找相应的代谢原因，如低血糖或电解质失衡。镇静剂在 12～24 小时内停用。最初给予热卡每日 40 kcal/kg，逐渐增加至 60 kcal/kg。

2. 大脑复苏

(1) 氧疗：可用 100%纯氧，但持续时间不超过 4～6 小时为宜。避免常规给予过度通气。发生脑疝时(如颅内压突然升高、瞳孔散大、心动过缓、高血压)可给予短暂过度通气的姑息治疗。

(2) 低温：保持正常体温或亚低温(34～36℃)，头部局部用冰帽降温，头温降至 32℃左右，持续 3～5 日。出现听觉可复温。若复苏后患儿仍处于昏迷状态，可将体温降低至 32～34℃并维持 12～24 小时，以利于脑功能恢复。必要时给予镇静剂和神经肌肉阻滞剂防止寒战，并密切观察感染指征。低体温的并发症包括心输出量减少、心律失常、胰腺炎、凝血障碍、血小板减少、高血糖、低磷酸盐血症以

及低镁血症。

(3) 甘露醇:心脏复跳、血压上升到最低有效水平时,即可开始使用脱水剂。首选20%甘露醇,每次0.5～1.0 g/kg静脉推注,一般每4～6小时1次,重症者可合并使用利尿剂如呋塞米,一般每次0.5～1.0 mg/kg。为避免大剂量甘露醇引起脱水或静脉压下降,可同时使用白蛋白、血浆等保持胶体渗透压。

(4) 糖皮质激素:地塞米松每日0.5 mg/kg静脉滴注,疗程一般不超过3～5日。

(5) 恢复脑细胞功能:病情稳定后应用高压氧治疗。应用脑细胞营养药物如单唾液酸神经苷酯、神经生长因子、胞磷胆碱、细胞色素C、辅酶A、ATP等。控制脑水肿后,在听力恢复阶段可应用脑苏醒剂,如氯酯醒、克脑迷。氯酯醒250 mg加入5%葡萄糖溶液静脉滴注,每4～6小时1次。克脑迷1 g加入5%葡萄糖溶液静脉滴注,每日1次,应用15～30日。

3. 维持有效循环

(1) 纠正低血压:心输出量低者,应在纠正酸中毒、保证通气的基础上持续静脉滴注肾上腺素,每分钟0.1～1 μg/kg。多巴酚丁胺用于复跳后血压正常但器官灌流不足者,不宜用于低血压,静脉滴注每分钟2～20 μg/kg。低血容量者,应在补充血容量的基础上持续静脉滴注多巴胺,每分钟2～20 μg/kg。亦可采用山莨菪碱以改善微循环,参见"感染性休克"一节。正性肌力和扩血管药物氨力农、米力农,用于心功能不全伴有全身或肺血管阻力升高。氨力农首次剂量0.75～1 mg/kg,在5分钟内静脉推注,可重复2次,然后以每分钟5～10 μg/kg静脉滴注。米力农的负荷量为50 μg/kg,在10～60分钟内静脉推注,然后以每分钟0.25～0.75 μg/kg静脉滴注。

(2) 纠正心律失常:

1) 心动过缓及房室传导阻滞:① 接上监护仪、氧气面罩及插入静脉导管;② 先使用阿托品;③ 如属于高度房室传导阻滞,可先采用经皮起搏,如无效或在等待起搏器的过程中出现低血压,可使用阿托品或强心药静脉滴注(如肾上腺素或多巴胺,用法与剂量同上);④ 若患者情况趋于稳定,可施行经静脉起搏,并尝试找出病因。

2) 不稳定性心动过速:是指心速率超过每分钟150次,有脉搏但血压低的心律过速,包括有脉搏的室性心动过速、阵发性室上速、房扑及房颤。其处理为:① 先接上监护仪、氧气面罩及插入静脉导管;② 如患者清醒,应给予镇静药;③ 施行同步式除颤。单相波同步除颤时,阵发性室上速及房扑应由1 J/kg开始,其余心律由2 J/kg开始。

3) 稳定性心动过速:是指心速率超过每分钟150次,有脉搏及血压正常的心律过速,包括有脉搏的室性心动过速、阵发性室上速、房扑及房颤。其处理为:① 先进行12导联心电图检查以分辨患者的心电是窄波或宽波;② 然后分辨其为有规则的心律还是不规则的心律;③ 再按其类别作适当处理。

4）窄 QRS 波并规则性心律：窄 QRS 波是指 QRS＜0.09 秒。患者可能出现阵发性室上速、房扑、房速或结性心动过速。其处理为：① 先采用迷走神经刺激法；② 再给予腺苷（ATP），0.1 mg/kg，加入＞5 ml 的生理盐水中 5 秒内迅速静脉推注，首次最大剂量 6 mg。如无效在 2～3 分钟后应用第 2 剂，0.2 mg/kg，最大剂量 12 mg。需监测心电图。如心率能够回复正常，患者应是出现阵发性室上速。如心率不能回复正常，患者应是出现房扑、房速或结性心动过速，应给予钙离子阻断剂或 β_1 受体阻断剂进行治疗。钙离子阻断剂如维拉帕米（异搏定），每次 0.1～0.3 mg/kg，一次量不超过 5 mg，在心电监护下缓慢静脉推注 2～3 分钟，必要时 30 分钟后重复 1 次。β_1 受体阻断剂如普萘洛尔，每次 0.01～0.1 mg/kg，缓慢静脉推注，一次量不超过 1 mg。

5）窄 QRS 波并不规则性心律：患者可能出现房颤、房扑或多源性房性心动过速，可采用钙离子阻断剂及 β_1 受体阻断剂进行治疗。

6）宽 QRS 波并规则性心律：宽 QRS 波是指 QRS＞0.09 秒。患者如出现有脉搏的室速，其处理可包括：① 使用胺碘酮；② 如有需要，可采用同步式除颤。患者如出现阵发性室上速合并离轨性传导，应给予腺苷。

7）宽 QRS 波并不规则性心律：患者如出现房颤合并离轨性传导，应给予钙离子阻断剂或 β 受体阻断剂。如出现房颤合并预激综合征，应采用胺碘酮，禁止使用房室传导阻断剂（如腺苷、洋地黄、地尔硫䓬、维拉帕米等），以防止诱发室速或室颤。患者如出现尖端扭转型室速，可采用 2.5％硫酸镁，20～50 mg/kg，在 10～20 分钟内静脉推注。单次最大剂量2 g。如出现反复性多型态室速，应听取心脏专科医生意见。

4. 改善呼吸功能　在心跳恢复的数日内常易发生呼吸衰竭，应采取湿化气道分泌物及雾化吸入治疗，定期吸痰以保持呼吸道通畅；病情较重者，须行气管插管或气管切开，并使用人工呼吸器加压给氧。防治肺部感染，疑有感染者，应及时送痰培养及细菌药敏试验，首先给予广谱抗生素治疗，以后按药敏结果换药。分泌物堵塞造成肺不张者，进行体位引流或纤维支气管镜下灌洗。

5. 维持水电解质与酸碱平衡　① 水的供给：复苏患儿均有水潴留，应维持出入量负平衡，以不使体重增长为宜。凡由室颤导致的心脏停搏不提倡常规补液治疗，若因低血容量所致心脏停搏或无脉性电活动时，可行常规补液治疗；② 纠正酸中毒：心肺复苏后，如因缺氧所致代谢性酸中毒尚未得到纠正，则应补给 5％碳酸氢钠；③ 低血钾：若应用大量脱水剂、碱性溶液、糖皮质激素和葡萄糖液而同时伴有多尿时，易引起体内缺钾与代谢性碱中毒，故应及时补钾；④ 高钠血症：如大量使用碳酸氢钠及糖皮质激素，在复苏后早期可出现高钠血症，补液时宜用 1/5～1/6张溶液。

6. 防治肾衰竭　参见“急性肾衰竭”一节。

【疗效观察与随访】

1. 复苏后监测　心肺复苏仅是抢救的第一步，心肺复苏后任何环节的疏忽，

均可导致抢救失败。心肺复苏后患儿仍面临脑缺氧性损害、心律失常、低血压、电解质紊乱以及继发感染等威胁,因此必须专人监护其颅高压、脑水肿的表现;观察心电图、血压、血气分析及血液电解质等检查结果,及早采取措施,以防止心脏和呼吸再度骤停、脑缺氧或发生严重的并发症和后遗症。

2. 复苏后多器官功能障碍综合征(MODS) 心搏骤停患者的早期死亡多因为血流动力学不稳定、多器官功能障碍和脑功能损害。复苏后 MODS 病理变化分为 4 期:① 50%的复苏后综合征患者,在发病后 24 小时内心血管功能不稳定而发生死亡。② 复苏成功 1~3 日后,由于肠道的渗透性增加,易于发生脓毒血症,多伴肝脏、胰脏和肾脏的损害,导致 MODS 的发生。③ 严重的感染经常会发生在心跳骤停恢复的数日后,此时患者常迅速发展为多器官衰竭。④ 最终发生死亡。2010 年《心肺复苏及心血管急救指南》强调了对自主循环恢复(ROSC)患者全身炎症反应综合征、MODS 的认识及进行多学科优化干预,维持血氧饱和度在 94%~98%,维护心肺功能和重要器官的灌注,采用亚低温体温控制治疗,才可能使神经功能良好并改善出院存活率。

【治疗经验与解析】

1. 2010 年美国心脏协会发布了《心肺复苏及心血管急救指南》。该指南中的儿科部分与 2005 年指南的儿科部分比较,几个最主要变化是:① 将儿童和婴儿(不包括新生儿)的 BLS 程序从 ABC(开放气道、人工呼吸、胸外按压)更改为 CAB(胸外按压、开放气道、人工呼吸)。从进行胸外按压而不是从 2 次通气开始心肺复苏。② 生存链由 2005 年的四早生存链(早期识别并呼叫急救医疗服务体系;早期心肺复苏;早期电除颤;早期紧急救治)改为五个链环,即早期识别与呼叫;早期心肺复苏,强调胸外心脏按压并弱化人工呼吸的作用;早期除颤;有效的高级生命支持;完整的心脏骤停后处理。③ 为进行有效的胸外按压,施救者的按压幅度应至少为胸部前后径的 1/3。对于大多数婴儿约 4 cm,对于大多数儿童约 5 cm。④ 取消在开放气道后"看、听和感觉呼吸"以评估呼吸的环节。⑤ 不再强调脉搏检查。如果婴儿或儿童无反应且不呼吸或仅仅是喘息,医务人员可最多用 10 秒钟触摸脉搏(婴儿的肱动脉,儿童的颈动脉或股动脉)。如果在 10 秒钟之内没有触摸到脉搏或不确定是否有脉搏,均应立即开始胸外按压。要确定是否有脉搏可能比较困难,特别是在急救时。⑥ 对于婴儿,应首选使用手动除颤器而不是 AED 进行除颤。如果没有手动除颤器,则优先使用装有儿科剂量衰减器的 AED。如果两者都没有,可以使用不带儿科剂量衰减器的 AED。⑦ 再次建议监测二氧化碳图/呼气末二氧化碳,以确认气管插管位置是否正确,以及在心肺复苏过程中用于评估和改善胸外按压质量。

2. 在复苏药物应用方面,① 血管加压素:在 2005 年的《心肺复苏指南》中,复苏的一线用药是肾上腺素和血管加压素。2010 年指南认为,血管加压素可减低自主循环恢复(ROSC)和 24 小时、出院后存活率,不推荐用于复苏。② 阿托品:与肾上腺素比较,对持续性心动过缓、电机械分离的疗效不如肾上腺素,已被肾上腺素

取代。不推荐在治疗无脉性心电活动或心脏停搏时常规使用阿托品。③ 钙剂：2010 年指南给予钙剂的建议比 2005 年《心肺复苏指南》中的建议更严格：如果无确诊的低钙血症、钙通道阻滞剂过量、高镁血症或高钾血症，不建议对儿童心肺复苏骤停常规性地给予钙剂。对于心脏骤停常规性地给予钙剂并没有好处，反而可能有害。肾上腺素与钙剂同时使用，可加重心肌损害，诱发室颤。④ 碳酸氢钠：早期应用无明显疗效，反而导致高钠、低钾、高渗并加重细胞内酸中毒。2010 年指南不推荐常规将碳酸氢钠作为一线复苏用药，可用于病前有严重肺动脉高压、高血钾、代谢性酸中毒、三环类抗抑郁药过量。⑤ 腺苷：建议使用，因为它不但安全，而且在稳定、单一宽 QRS 波形，且固定、单形态心动过速的早期处理中，对于治疗和诊断都有帮助。对有脉搏、规律的心动过速建议使用腺苷，但腺苷不得用于非规则宽 QRS 波群心动过速，因为它会导致心律变成室颤。⑥ 利多卡因与胺碘酮：利多卡因在改善自主循环恢复（ROSC）和入院存活率方面，不及胺碘酮有效。利多卡因治疗血流动力学稳定的持续性室速疗效并不好，合并心力衰竭的室性心律失常者也不作为首选，2010 年版指南并不推荐使用。建议将胺碘酮作为复苏的首选抗心律失常药物，在无胺碘酮的情况下才给予利多卡因治疗。但应用利多卡因与胺碘酮均不改善出院存活率。

3. 在复苏无效而面临放弃时，由于患者父母感情的原因，临床医师对何时决定终止复苏常遇到极大的困难。长时间的尽力复苏可能使心脏复跳，但脑复苏难免失败，尤其是院外循环骤停的小儿。在提供足够通气及氧合、有效的胸外按压、开放静脉并经 3～5 次肾上腺素反复用药，且后续剂量已达首量的 10 倍，并能排除药物中毒、体温过低，小儿仍未恢复灌注稳定的心律时则可考虑终止复苏。就时间而言，因大动脉搏动消失及心脏停搏，经上述复苏急救无效 15～20 分钟以上可考虑终止复苏。

（吴升华　张永梅）